



FACULTAD DE MEDICINA

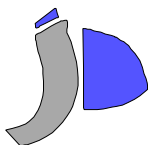
**NIVELES HORMONALES Y PERFIL LIPÍDICO EN
LA EDAD PUBERAL**

TESIS DOCTORAL

IRIA DE OYA VITURRO

Madrid, 2006

Esta tesis ha sido realizada en el Laboratorio de Lípidos de la Fundación Jiménez Díaz, dirigida por los Dres. Carmen Garcés y Manuel de Oya y financiada por la Fundación Conchita Rábago, el F.I.S. nº 02/3104 y la Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña Automovilista.



TELÉFONO 91 5432880
FAX 91 544 4100

Unidad de Lípidos

FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

CLÍNICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCIÓN

**Doña Carmen Garcés Segura, Doctora en Ciencias Químicas e
Investigadora del laboratorio de Lípidos de la Fundación
Jiménez Díaz**

CERTIFICA

Que Doña Iria de Oya Viturro, licenciada en Biología por la Universidad de La Coruña, ha realizado bajo mi dirección la tesis titulada “Niveles hormonales y perfil lipídico en la edad puberal”.

El presente trabajo reúne las condiciones para ser presentado como Tesis Doctoral y para que conste firmo este documento en Madrid a 6 de Noviembre de 2006

Dra. C. Garcés

Avda. Reyes Católicos, 2 28040 - MADRID



**Don Manuel de Oya Otero, Catedrático de Medicina y Subdirector
del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de
Madrid**

CERTIFICA:

Que Doña Iria de Oya Viturro, licenciada en Biología por la Universidad de La Coruña, ha realizado bajo mi dirección la tesis titulada “Niveles hormonales y perfil lipídico en la edad puberal”.

El presente trabajo reúne las condiciones para ser presentado como Tesis Doctoral y para que conste firmo este documento en Madrid a 6 de Noviembre de 2006

Prof. M de Oya

ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
AGL	Ácidos grasos libres
APO	Apolipoproteína
ASD	Androstenodiona
CFCA	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
C-HDL	Colesterol transportado en lipoproteínas de alta densidad
CI	Cardiopatía Isquémica
C-LDL	Colesterol transportado en lipoproteínas de baja densidad
CT	Colesterol Total
DHT	Dihidrotestosterona
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEA-S	Dehidroepiandrosterona Sulfato
EC	Enfermedad Cardiovascular
E2	Estradiol
FSH	Hormona folículoestimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
IMC	Índice de Masa Corporal
LH	Hormona luteinizante
SHBG	Globulina transportadora de hormonas sexuales
TEST	Testosterona
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

Resumen

El objetivo del presente trabajo ha sido analizar los niveles de lípidos en población puberal española de 12 a 15 años y relacionar sus variaciones con los importantes cambios hormonales que se están produciendo en este periodo puberal. En niños, los niveles plasmáticos de colesterol total (CT), colesterol LDL (C-LDL), colesterol HDL (C-HDL) y apoAI experimentan descensos importantes a lo largo del periodo puberal. Los niveles de C-HDL se relacionan de forma inversa con los niveles de testosterona, además de con las variables antropométricas. Las concentraciones de testosterona justifican un porcentaje importante de la variabilidad de los niveles plasmáticos de apoAI. En niñas se producen descensos de los niveles plasmáticos de CT y C-LDL, sin modificarse los niveles de C-HDL. Los niveles de CT y C-LDL en las niñas correlacionan negativamente con los niveles de estradiol.

Palabras clave: niños puberales, C-LDL, C-HDL, apoAI, testosterone, estradiol.

Summary

The aim of this project was to analyze plasma lipid levels in Spanish pubertal children (12-15 year-old) and to investigate the relationship between the lipid variations and the large hormonal changes taking place at the pubertal period. In boys, we have found that total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C) and apoAI levels suffer important decreases during this period. The decrease of HDL-C levels, besides being related with anthropometric variables, is related with an increase of testosterone levels. Testosterone levels justify an important percentage of the variability of plasma apoAI levels. In girls, we have observed a progressive decrease of TC and LDL-C levels, without variation of HDL-C levels. TC and LDL-C levels are negatively related with estradiol levels.

Key words: pubertal children, LDL-C, HDL-C, apoAI, testosterone, estradiol.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Factores de riesgo en la infancia y riesgo cardiovascular en el adulto.....	1
2. Niveles de lípidos como factor de riesgo cardiovascular.....	3
3. Relación de las hormonas sexuales con el riesgo cardiovascular y los niveles de lípidos.....	4
3.1. Hormonas sexuales.....	6
3.1.1. DHEA-S y niveles de lípidos.....	9
3.1.2. Estradiol y niveles de lípidos.....	11
3.1.3. Testosterona y niveles de lípidos.....	14
3.1.4. SHBG y niveles de lípidos.....	16
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
1. Población y diseño del estudio.....	19
2. Obtención de la muestra.....	19
2.1. Determinaciones bioquímicas.....	20
2.2. Determinaciones hormonales.....	21
3. Medidas físicas.....	23
4. Información nutricional.....	24
5. Entrega de resultados.....	25
6. Análisis estadístico.....	25
RESULTADOS.....	27
1. Descripción de la muestra.....	27
1.1. Análisis descriptivo de las variables antropométricas y bioquímicas por edad y sexo.....	28

1.2. Análisis de correlación de las variables antropométricas con las variables bioquímicas.....	36
2. Análisis de los niveles de dehidroepiandrosterona-sulfato por edad y sexo.....	38
3. Análisis de los niveles de estradiol por edad y sexo.....	41
4. Análisis de los niveles de testosterona por edad y sexo.....	44
5. Análisis de los niveles de SHBG por edad y sexo.....	47
6. Análisis de los niveles de la hormona folículoestimulante por edad y sexo.....	50
7. Análisis de los niveles de la hormona luteinizante por edad y sexo.....	53
8. Análisis de correlación entre los niveles hormonales y las variables lipídicas después de ajustar por IMC.....	56
9. Análisis de correlación entre los niveles hormonales y las variables lipídicas después de ajustar por TG.....	57
10. Análisis de regresión lineal (Stepwise) entre las variables lipídicas y hormonales.....	58
11. Análisis de los niveles de insulina por edad y sexo.....	61
12. Prevalencia de Síndrome metabólico en la población puberal.....	63
DISCUSIÓN.....	65
CONCLUSIONES.....	79
ANEXOS.....	81
BIBLIOGRAFÍA.....	87

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es un proceso que se desarrolla en las primeras décadas de la vida, evolucionando de forma asintomática y sin expresión clínica hasta la edad adulta ¹. En los últimos años utilizando ecografía intravascular se han detectado lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias del 17% de los individuos menores de 20 años estudiados ², evidenciando el comienzo de la enfermedad a edades tempranas.

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en la que intervienen un número importante de factores de riesgo conocidos ¹. Los factores de riesgo principales o independientes son aquellos que establecen una relación cuantitativa con la cardiopatía isquémica (CI) y que además conllevan un efecto aditivo entre si. Su efecto se ha constatado mediante sólidas evidencias epidemiológicas. Entre estos factores se encuentran los niveles alterados de lípidos ³, siendo uno de los factores de riesgo de aterosclerosis más firmemente establecido.

1. FACTORES DE RIESGO EN LA INFANCIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADULTO.

A pesar de que no es posible descartar el efecto de las condiciones ambientales adversas a lo largo de toda la vida sobre la mortalidad por enfermedad cardiovascular (EC) ⁴ y de que la literatura es contradictoria sobre el periodo concreto de la vida temprana (el periodo fetal, el primer año de vida, la primera infancia, la adolescencia, o todos ellos) en que la influencia de los factores ambientales es más importante, Barker y su grupo han sugerido la hipótesis de la "programación" de la enfermedad cardiovascular ^{5 6 7}. Según esta teoría la enfermedad sería el resultado en la edad adulta de la acción de factores medioambientales que actuarían intraútero ⁵ y en la infancia temprana ⁶ por ejemplo, un bajo peso al nacer se relaciona con un incremento de la tasa de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo II en el adulto ^{7 8}.

Ya en la década de los 70 se intentaba averiguar si la presencia de factores de riesgo adversos en edades tempranas se reflejaba en el desarrollo de EC en el adulto^{9 10}. En esta línea se encuentran estudios como The Bogalusa Heart Study. En este estudio longitudinal iniciado en 1973 en el que se incluyeron 1.457 niños entre 5 y 14 años, los cuales fueron seguidos durante 15 años, se estudiaron tres factores de riesgo cardiovascular como son: índice ponderal (kg/m^3), presión sistólica y colesterol, encontrándose que los tres son predictores significativos de riesgo cardiovascular en la vida adulta^{11 12}. Ha sido el estudio Bogalusa el que ha aportado mayor información acerca de la relación entre las concentraciones plasmáticas de lípidos en niños y las lesiones arteriales (en fallecidos por accidente o muerte violenta), demostrando la existencia de una clara correlación entre sus concentraciones previas de colesterol transportado en lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y la presencia de estrías grasas en la aorta^{13 14}.

Además, existen estudios longitudinales como el Muscatine¹⁵ que encuentran relación entre los niveles lipídicos que presentan los niños con los niveles que más tarde presentarán en la edad adulta^{16 17 18}, demostrándose así la importancia del control de este factor de riesgo ya desde la infancia.

En un estudio realizado en Inglaterra en el que se analizaron factores de riesgo cardiovascular en niños de 5 a 7 años de 10 ciudades inglesas, 5 con alta mortalidad por enfermedad cardiovascular y 5 con baja mortalidad cardiovascular, se observó que los niños procedentes de las ciudades con alta tasa de mortalidad cardiovascular tenían mayor peso, índice ponderal y presión arterial que los niños procedentes de las ciudades con baja tasa de mortalidad cardiovascular¹⁹.

Todas estas evidencias conducen a pensar que factores de riesgo que actuarían intraútero y/o en la infancia pueden estar contribuyendo a la incidencia de la EC en el

adulto, de forma que conocer y controlar aspectos relacionados con la aterosclerosis en la infancia y adolescencia es importante para disminuir las tasas de EC en la edad adulta.

2. NIVELES DE LÍPIDOS COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Las alteraciones en los niveles plasmáticos de lípidos son un factor reconocido de riesgo cardiovascular como se ha constatado en múltiples estudios. El riesgo de padecer CI guarda relación directa con la concentración plasmática de colesterol total (CT). En estudios epidemiológicos como el Estudio *Siete Países* ²⁰, el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) ²¹ o el *Framingham* ²² se ha demostrado que la relación entre el colesterol total (CT) y la CI es continua, gradual y muy intensa.

Concentraciones elevadas de C-LDL, también constituyen un factor de riesgo para padecer EC. Ya desde los años 70 se van conociendo los datos del estudio Framingham donde Kannel y Castelli demostraron, entre otras muchas cosas, como la lipoproteína de baja densidad (LDL) es la lipoproteína más aterógena ²³.

Así mismo, concentraciones bajas de colesterol transportado en lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se han relacionado con la enfermedad cardioisquémica. El beneficio que supone el aumento del C-HDL en la reducción de la EC se puso de manifiesto en una revisión ²⁴ que incluye cuatro estudios prospectivos en Estados Unidos: el Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study (LRCF) ^{25 26}, el Framingham Heart Study (FHS) ²⁷, el Coronary Primary Prevention Trial (CPPT) ^{28 29 30} y el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ^{31 32}, en todos ellos se encontró una relación inversa entre niveles de C-HDL y eventos ocurridos por EC.

En consecuencia, a la hora de hablar de factores de riesgo de la CI consideramos como tales aquellas características o hábitos que aumentan la posibilidad futura de

desarrollar esta patología. Como ha quedado demostrado en el estudio Framingham, aunque no se puede hablar de factores de riesgo aislados en la progresión de la aterosclerosis, sino de la interacción de múltiples factores, sí se puede destacar entre ellos la dislipemia, puesto que es el único factor implicado en todos los estadios; es decir, condiciona la aparición de la disfunción endotelial, favorece el mayor acúmulo de LDL en la pared arterial y con ello la llegada de monocitos, así como la agregabilidad plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas puesto que el colesterol es decisivo para la formación de sus membranas^{33 34}. Finalmente, aumenta la predisposición trombótica y la fragilidad de la placa y su tendencia a romperse, esto es, el fenómeno tromboémbolico³⁵.

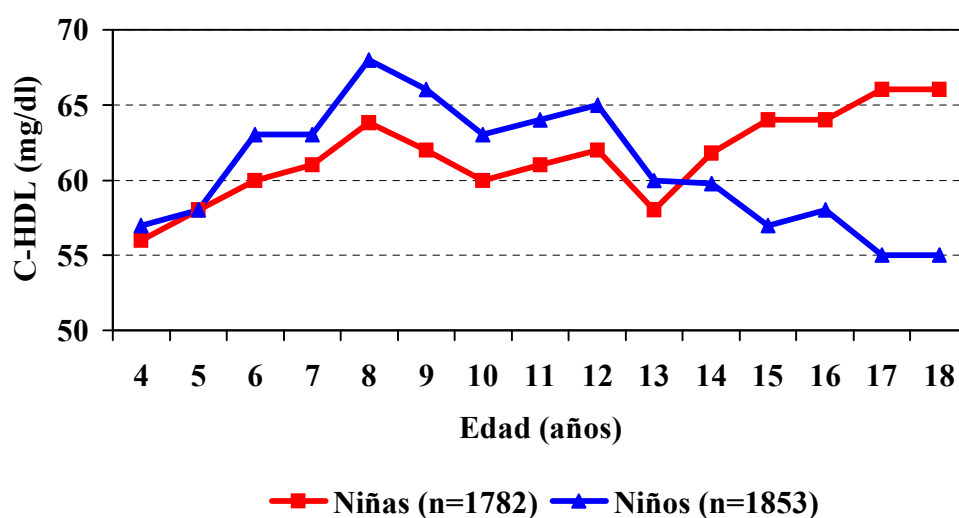
3. RELACIÓN DE LAS HORMONAS SEXUALES CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y LOS NIVELES DE LÍPIDOS.

La enfermedad cardiovascular se instaura antes en hombres que en mujeres^{36 37 38 39}, de hecho, el riesgo coronario en los varones es similar al de las mujeres que son 10 años mayores que ellos⁴⁰. No se conocen con exactitud las razones responsables de esta situación más favorable en mujeres que en hombres, aunque se piensa que esta diferencia podría deberse a la influencia de las hormonas sexuales sobre algunos factores de riesgo cardiovascular^{41 42 43}, como por ejemplo, los niveles de lípidos^{44 45}. Por lo tanto, las hormonas sexuales podrían jugar un papel importante en la diferente prevalencia de la enfermedad cardiovascular a través de su influencia en el perfil lipídico.

Existen numerosos estudios en la literatura que describen que los niveles de lípidos varían a lo largo de la vida y como esta variación es diferente en función del sexo^{15 46 47}. Se puede ver como los cambios de tendencia en los niveles de lípidos

coinciden con épocas de grandes cambios en los niveles hormonales como son la pubertad y la menopausia. En un estudio realizado por nuestro grupo en niños y adolescentes de la Comunidad de Madrid ⁴⁸ observamos como a la edad prepuberal las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos y C-LDL son más altas en las niñas que en los niños y las concentraciones de C-HDL más bajas, sin embargo, cuando se llega a la pubertad, en los varones se produce un descenso de C-HDL, mientras que en niñas se produce un aumento (figura 1).

Figura 1. Variaciones de los niveles de C-HDL en función de la edad.



Son claras las diferencias entre sexos en los cambios en el perfil lipídico que se producen durante la adolescencia, apuntando a una posible influencia de las hormonas sexuales en el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas ⁴⁹. En estudios posteriores se ha atribuido a la testosterona parte de la responsabilidad en los cambios de los niveles de lípidos producidos en los varones ^{50 51} y a la producción de estrógenos el aumento de C-HDL en las mujeres ⁴⁴.

La menopausia sería el otro momento de grandes cambios hormonales, que vemos de nuevo se asocian con cambios en el perfil lipídico. También en población española el estudio DRECE describe como los niveles de lípidos experimentan distintos cambios en su tendencia con la edad en función de sexo. En este estudio se observa por ejemplo como los niveles plasmáticos de C-LDL experimentan un aumento en las mujeres en la edad de la menopausia ⁵².

Sabemos que en los niveles de lípidos influyen factores genéticos, dietéticos y la interacción entre ambos ⁵³. Sin embargo, hemos observado como la relación genes-lípidos está modulada por niveles hormonales. En nuestro estudio en niños prepuberales comprobamos que los niveles de dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) modifican la influencia que el genotipo de apo E ejerce sobre los niveles plasmáticos de lípidos ⁵⁴, explicando el distinto efecto del genotipo sobre los niveles plasmáticos de CT, C-LDL y apo B en niños y en niñas.

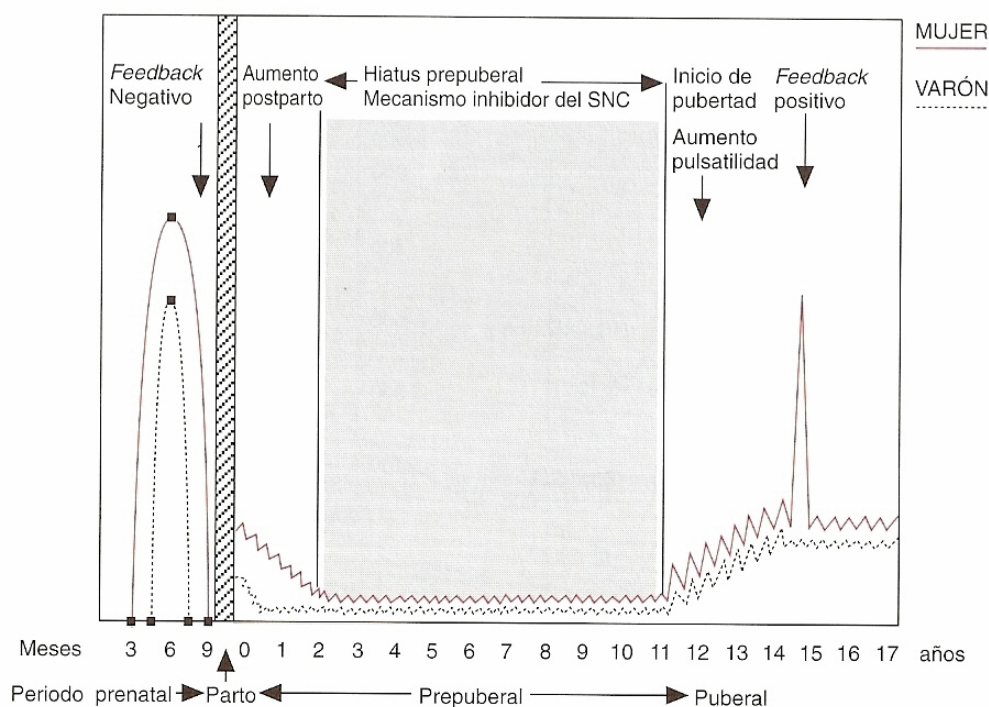
Por todo ello, es importante analizar como la situación hormonal está afectando a los niveles plasmáticos de lípidos en los niños de edad puberal para comprender la relación de las hormonas con el perfil lipídico en ambos sexos.

3.1. HORMONAS SEXUALES.

Durante el primer trimestre de vida intrauterina las gónadas fetales son estimuladas por la gonadotropina coriónica placentaria. En el varón, la estimulación testicular provoca la secreción de testosterona, la cual inducirá la diferenciación y la masculinización de los genitales internos y externos. A partir de la décima semana, el hipotálamo comienza a segregar la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que estimula la hipófisis del feto y origina que ésta comience a sintetizar y almacenar hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Al final del

embarazo, la secreción gonadotrófica disminuye a niveles bastante bajos por efecto de los estrógenos placentarios, que inhiben la liberación de la GnRH hipotalámica⁵⁵. En el recién nacido, ante la caída de los estrógenos, las concentraciones de FSH y LH aumentan. En ambos sexos se observa una marcada estimulación gonadal con elevada producción de esteroides sexuales y efecto sobre los caracteres sexuales⁵⁶. Los niveles de gonadotropinas se mantienen elevados hasta aproximadamente la edad de 6 meses en el niño, y 1 ó 2 años en la niña. A partir de esta edad descienden a niveles bajos hasta que comienza la pubertad. Este periodo denominado hiatus prepuberal de aparente inactividad hormonal se mantiene durante aproximadamente 8 a 10 años, hasta el comienzo de la pubertad (figura 2).

Figura 2. Niveles de gonadotropinas en la mujer y el varón durante el periodo fetal, prepuberal y puberal.



Tomada de: Berdadá C. Ontogénesis del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Ed. Pombo Arias M. Eds. Díaz de Santos. Madrid 1997; 201-213.

El desarrollo puberal se inicia con la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Comienza con la secreción de GnRH por el hipotálamo. Ésta hormona, a su vez, estimula la síntesis y liberación por la adenohipófisis de LH y FSH. La liberación de GnRH es habitualmente pulsátil, lo que da lugar a una liberación episódica de LH y FSH.

La LH es una glicoproteína de 29,4 kDa constituida por un dímero de dos subunidades alfa y beta. La subunidad alfa de la LH es homóloga a las subunidades alfa de diversas hormonas glicoproteicas, como la FSH, la subunidad beta es diferente en cada hormona ⁵⁷. La producción y la secreción de LH se regulan mediante un complicado equilibrio entre sistemas endocrinológicos de retroalimentación que implica a varias hormonas como los estrógenos y la progesterona ^{58 59}. La LH se une a receptores específicos de las células de la teca ovárica y las células de Leydig del testículo. En las mujeres, esta hormona es la causante de la ovulación, la estimulación de la formación del cuerpo lúteo y la estimulación de la síntesis de progesterona en el ovario. Durante el crecimiento de los folículos en el ovario, la LH actúa estimulando la producción de andrógenos por las células de la teca, que son aromatizados para formar estrógenos en las células de la granulosa. En la fase folicular tardía, las elevadas cantidades de estrógenos ejercen una retroalimentación positiva sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que da lugar a un marcado incremento de GnRH y a un pico de liberación de LH y FSH. El pico de LH se sigue de la ruptura del folículo de Graaf y la ovulación. En la fase lútea, los estrógenos y la progesterona ejercen una retroalimentación negativa sobre la hipófisis, lo que da lugar a bajos niveles de secreción de LH ⁵⁹. En los hombres, la LH estimula la producción de testosterona por las células de Leydig y actúa junto con la FSH y la testosterona estimulando la espermatogénesis.

La FSH es una hormona glucoproteica de 33 kDa constituida por un dímero de dos subunidades alfa y beta. La producción y la secreción de FSH se regulan mediante un complicado equilibrio entre sistemas endocrinológicos de retroalimentación que implica a varios esteroides (estrógenos, testosterona y progesterona) y péptidos (inhibinas, activinas y fosfatina) ^{58 59}. La FSH se une a receptores específicos de las células de la granulosa ovárica y las células de Sertoli del testículo. En las mujeres, la FSH es la causante del crecimiento y maduración de los folículos ováricos. En la fase folicular tardía del ciclo menstrual, como hemos comentado al referirnos a la LH las elevadas concentraciones de estrógenos segregadas por el folículo maduro ejercen una retroalimentación positiva sobre el hipotálamo y la hipófisis, originando un marcado incremento de GnRH y un pico de liberación de FSH. Este pico se sigue de la ruptura del folículo de Graaf y la ovulación. En la fase lútea, los estrógenos y la progesterona ejercen una retroalimentación negativa sobre la hipófisis, lo que da lugar a bajos niveles de secreción de FSH. En los hombres, la FSH estimula la síntesis testicular de inhibina y de la proteína transportadora de andrógenos en las células de Sertoli, y actúa junto con la LH y la testosterona estimulando la espermatogénesis.

3.1.1. DHEA-S Y NIVELES DE LÍPIDOS.

El **sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S)** es el principal esteroide suprarrenal C-19 segregado por la zona reticular de la corteza adrenal. La DHEA-S es un andrógeno biológicamente débil, pero debido a sus altas concentraciones séricas y a su conversión a andrógenos de mayor potencia en los tejidos, contribuye de forma significativa al proceso de virilización. Su secreción está regulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y posiblemente, por factores de origen hipofisario ⁶⁰. Las concentraciones séricas de DHEA-S son mayores que las de cualquier otro esteroide y

unas quinientas veces más altas que las de DHEA ⁶¹, no sufren variaciones diurnas ni diferencias de un día a otro, y no varían a lo largo del ciclo menstrual. La DHEA-S circula en el suero ligada a la albúmina. La glándula adrenal fetal secreta grandes cantidades de DHEA-S, por lo que, las concentraciones séricas de DHEA-S son relativamente elevadas en el momento del nacimiento, pero éstas decaen rápidamente después del nacimiento por la involución de ciertas zonas adrenales fetales. Desde el primer año de vida hasta los seis años las concentraciones plasmáticas de DHEA-S son bajas; a partir de los años previos a la pubertad se produce un incremento gradual y progresivo ⁶². Este aumento que se produce está correlacionado con la edad y con los estados puberales, en ambos sexos, hasta los 15 años. Las concentraciones plasmáticas de DHEA-S no alcanzan valores máximos hasta los 20-25 años de edad, después lentamente y de forma constante declinan, en ambos sexos, hasta alcanzar valores próximos a los que se tenían en la etapa de la preadrenarquia, en torno a los 80 años ⁶³.

En la literatura existen varios estudios que han examinado la relación entre la DHEA-S y los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas en adultos ^{64 65 66 67} siendo los resultados de estos trabajos algo inconsistentes. La asociación más fuerte se ha observado entre la DHEA-S plasmática y los niveles de triglicéridos (TG). Algunos autores han encontrado una relación negativa y significativa entre estos dos parámetros tanto en hombres ^{68 69} como en mujeres ⁷⁰.

Otros estudios han relacionado también niveles elevados de DHEA-S con un favorable perfil lipídico y lipoproteico a través de una asociación positiva con las concentraciones de C-HDL y una asociación negativa con los niveles de CT ⁶⁶, en hombres ^{71 72 73} y en mujeres ^{70 74 75}. Estos resultados sugieren que niveles altos de DHEA-S pueden tener un efecto inhibitorio sobre el desarrollo de aterosclerosis y tener un papel importante en su etiología y prevención. Sin embargo, otros autores no han

encontrado ninguna relación significativa entre la DHEA-S y estos parámetros lipídicos^{65 68 69 76} e, incluso, han asociado niveles elevados de DHEA-S a un perfil lipídico aterogénico, en ambos sexos^{77 78}.

Las discrepancias encontradas pueden ser debidas a varias variables como diferencias en la edad de los sujetos o diferencias en el grado de obesidad de los mismos que pueden haber representado importantes factores de confusión a la hora de evaluar estas asociaciones.

Los estudios en niños son menos abundantes. Un estudio realizado en niños varones entre 10,6 y 14,3 años concluyó que no existía correlación entre la DHEA-S y las variables bioquímicas CT y C-HDL por grupos de edad ni por grupos de DHEA-S⁷⁹.

En un nuestro estudio en niños prepuberales de 6-8 años, no encontramos relación entre la DHEA-S y los niveles de lípidos. Sin embargo, al estudiar únicamente los niños de 8 años, donde los niveles de DHEA-S son más elevados, si observamos una asociación negativa de la DHEA-S con el CT, apo B y C-HDL en los niños y también negativa con el C-HDL y apo AI en las niñas. Además, hemos observado que los niveles de DHEA-S modulan las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, encontrando una correlación negativa y significativa del peso y el índice de masa corporal (IMC) con los niveles plasmáticos de C-HDL y apo AI únicamente en el tercil alto de DHEA-S⁸⁰.

3.1.2. ESTRADIOL Y NIVELES DE LÍPIDOS.

El **estradiol**, un esteroide C₁₈, es el estrógeno más potente de todos los segregados de forma natural y el principal estrógeno producido por el ovario⁸¹. En el ovario, el estradiol se produce mediante desmetilación y aromatización de la testosterona^{81 82}. También se produce estradiol ovárico a partir de la estrona, un

estrógeno menos potente derivado de la androstenodiona. La estrona y el estradiol se convierten el uno en el otro en numerosos tejidos del organismo. En los varones se producen pequeñas cantidades de estradiol en los testículos y a partir de la conversión periférica de los andrógenos. Las concentraciones de estradiol circulante aumentan durante la vida fetal, son relativamente altas a término en ambos sexos, disminuyen rápidamente tras el nacimiento, muestran un pequeño aumento en las primeras etapas de la infancia y son bajas en niños prepuberales ⁸³. Las concentraciones de estradiol circulante aumentan durante la pubertad en ambos sexos, aunque los niveles absolutos son más altos en mujeres ⁸³. En mujeres adultas premenopáusicas, la producción ovárica de estradiol es estimulada por las interacciones de LH y FSH a lo largo del ciclo menstrual. Las concentraciones crecientes de estradiol durante la fase folicular del ciclo menstrual parecen potenciar la estimulación de las gonadotropinas, que experimentan un gran aumento a mitad del ciclo, lo que da lugar a la ovulación ⁸¹. La elevación de estradiol (y progesterona) durante la fase lútea inhibe la secreción de gonadotropinas. En varones adultos y mujeres postmenopáusicas, la producción de estradiol es baja y la estrona es el principal estrógeno circulante. La mayor parte del estradiol circulante está unido a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ⁸⁴, o con menor grado de afinidad a la albúmina. Las escasas cantidades de estradiol libre y disociable poseen acciones biológicas difusas mediadas por su unión a receptores intracelulares específicos. Entre las acciones biológicas del estradiol se incluyen la estimulación del crecimiento lineal del hueso, la aceleración del cierre de la epífisis, la estimulación del desarrollo mamario y la maduración de la mucosa vaginal y el endometrio uterino. El estradiol también puede contribuir al desarrollo del hábito corporal femenino (ginecoide) y puede tener efectos metabólicos y sobre la conducta ⁸¹.

En mujeres adultas premenopáusicas el estradiol presenta una correlación positiva y significativa con el C-HDL ^{44 85}. Debido a la asociación positiva de los estrógenos con el C-HDL y negativa con el C-LDL en los años 80 comenzó a usarse terapia hormonal sustitutiva para reducir el riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. La terapia con estrógenos disminuía los niveles plasmáticos de CT y C-LDL y aumentaba la concentración de C-HDL y TG ⁸⁶. Sin embargo, estudios recientes como el Women's Health Initiative (WHI) ⁸⁷, donde comparan 8506 mujeres postmenopáusicas con tratamiento frente a 8102 con placebo y 5.2 años de seguimiento, llegan a la conclusión de que los riesgos para la salud (aumento de la incidencia de cáncer de mama, trombosis, embolismo pulmonar) superan a los beneficios del tratamiento hormonal. El estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) ⁸⁸ incluye a 2763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular tratadas con estrógenos durante 4 años, concluyó que con la terapia hormonal, aunque se producían cambios en los niveles de lípidos (reducción del 11% de los niveles plasmáticos de C-LDL y aumento del 10% de los niveles plasmáticos de C-HDL) éstos no prevenían futuros ataques o muertes por enfermedad cardiovascular.

En hombres sanos de mediana edad se ha descrito una correlación positiva entre estradiol y C-HDL ⁴², apo E ⁸⁹ y TG ⁴⁵.

Durante la pubertad se produce un incremento de los niveles de estradiol en ambos sexos, siendo mucho mayor en el caso de las niñas. Se ha encontrado una asociación positiva entre esta hormona y el C-HDL tanto en niñas ⁹⁰ como en niños puberales ⁵¹. En una población de 546 niños puberales de 10 a 15 años, también se encontró una asociación entre el incremento de estradiol y el descenso de C-LDL, apo B y TG ⁵¹.

3.1.3. TESTOSTERONA Y NIVELES DE LÍPIDOS.

La **testosterona**, un esteroide C₁₉, es un potente andrógeno circulante ⁹¹. En varones postpuberales normales, la testosterona se segrega fundamentalmente en los testículos y sólo una pequeña parte proviene de la conversión periférica de la androstenodiona (ASD). En las mujeres adultas, se ha estimado que más del 50% de la testosterona sérica proviene de la conversión periférica de la ASD segregada en las glándulas suprarrenales y los ovarios; el resto está constituido por la secreción directa de testosterona en esas mismas glándulas. En los hombres, las concentraciones de testosterona aumentan durante el último trimestre de la vida fetal debido a la estimulación de las gonadotropinas placentaria e hipofisaria fetal, disminuye tras el parto, aumenta de nuevo a los 30-60 días del nacimiento y a continuación disminuye a bajas concentraciones durante la infancia ^{83 92}. Al inicio de la pubertad en varones, la elevación en la secreción de gonadotropinas por parte de la hipófisis lleva a un aumento en la producción de testosterona en los testículos ⁹³. En las mujeres, se produce un incremento de mucha menor cuantía en las concentraciones de testosterona en el último trimestre de vida fetal, seguido de bajas concentraciones durante la infancia y sólo un pequeño incremento durante la pubertad ^{83 92}. En condiciones normales, un 30-45 % de la testosterona sanguínea está ligada a la SHBG con un alto grado de afinidad, el porcentaje restante, con la excepción de un 0.5-3 % (libre), está ligado a la albúmina. Tanto la fracción libre como la ligada a la albúmina pueden ser biológicamente activas, mientras que la SHBG inhibe eficazmente la acción de la testosterona. La testosterona se convierte en el potente andrógeno dihidrotestosterona (DHT) en ciertos tejidos diana. En los varones, la testosterona, bien directamente o bien tras su conversión a DHT, actúa en condiciones normales en la diferenciación del conducto de Wolff fetal, el

desarrollo de los genitales externos, la estimulación de la espermatogénesis en varones postpuberales, estimulación de la actividad anabólica de diversos tejidos y posiblemente tenga efectos conductuales y psicológicos. La función de las bajas concentraciones de testosterona en las mujeres no está bien definida. En ambos sexos, la testosterona contribuye al desarrollo del vello sexual secundario, el acné y los patrones de distribución del cabello en el cuero cabelludo.

En hombres adultos existen numerosos estudios observacionales que relacionan la disminución de los niveles de testosterona con un descenso de los niveles de C-HDL^{69 89 91 94} y un aumento tanto de los niveles CT, C-LDL^{65 66} y apo B^{94 95} como de los niveles de triglicéridos^{41 42 45 66 69 94}. En hombres mayores de 50 años se ha descrito una asociación inversa e independiente entre los niveles de testosterona y la aterosclerosis aórtica⁹⁶.

En estudios de intervención, aunque los efectos varían según la dosis de testosterona, duración del tratamiento, edad, etc, los hallazgos más consistentes son el descenso de C-HDL y Lp(a) acompañado de un descenso menos prominente de C-LDL y TG⁴¹. Otros autores afirman que la administración de testosterona reduce significativamente los niveles de C-LDL y la masa grasa visceral⁹⁷.

En mujeres pre y postmenopáusicas el incremento de la testosterona se ha asociado con cambios aterogénicos de los parámetros lipídicos y lipoproteicos, especialmente, con un incremento en los TG y un descenso en el C-HDL⁶⁹.

En niños, existen algunos estudios que relacionan el descenso de C-HDL que sufren los niños en la pubertad con el incremento de sus niveles de testosterona⁹⁰. Se ha sugerido que el descenso en los niveles de C-HDL podría explicarse a través de la disminución que la testosterona provoca en las concentraciones de apo AI y apo AII⁹⁸. También se ha descrito en niños puberales una correlación positiva entre la testosterona

y la apo B ⁵¹. Por lo tanto, el incremento de los niveles de testosterona durante la pubertad ejerce una influencia aterogénica sobre los parámetros lipídicos.

3.1.4. SHBG Y NIVELES DE LÍPIDOS.

La globulina transportadora de hormonas sexuales humana (SHBG) es una glicoproteína sérica que se une a varios esteroides sexuales con una afinidad relativamente elevada ⁸⁴. La SHBG se une a la testosterona y la dihidrotestosterona y en mucho menor grado al estradiol. La SHBG se produce fundamentalmente en el hígado; su síntesis y liberación se regulan a través de una serie de factores que llevan a un aumento (hormonas tiroideas, estrógenos, estrés...) o a un descenso (obesidad, testosterona, hormona del crecimiento...) en las concentraciones séricas ^{99 100}.

Las concentraciones séricas de SHBG son relativamente bajas en el momento del nacimiento, aumentan a altos niveles durante la infancia y disminuyen durante la pubertad ⁸⁴. Las concentraciones séricas de SHBG son claramente diferentes entre niños y niñas durante y después de la pubertad.

Las concentraciones séricas de SHBG están relacionadas inversamente con las concentraciones de testosterona libre, que se supone biológicamente activa; se ha caracterizado un “índice de testosterona libre” basado en el cociente entre la testosterona total y la SHBG.

Algunos artículos sugieren que la SHBG podría ser una proteína central en la regulación hormonal del perfil lipídico ⁴⁵. Se ha encontrado una asociación negativa entre la SHBG y los niveles de triglicéridos, tanto en hombres ^{42 45 66} como en mujeres ¹⁰¹. Por el contrario, la SHBG presenta una correlación positiva con el C-HDL, también en ambos sexos ^{42 45 101}. Únicamente en hombres, se ha encontrado una asociación negativa entre la SHBG y los niveles de apolipoproteína B ⁶⁶. En una población de 508 hombres de 41-72 años, en un análisis de regresión múltiple, la SHBG es la variable

más predictiva, explicando el 12% de la variación del C-HDL y el 17% de la variación de VLDL y de triglicéridos ⁴². Por lo tanto, niveles bajos de SHBG se asocian con un perfil lipídico aterogénico.

Otros estudios han relacionado bajos niveles de SHBG con un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico, es decir, mayores niveles de ácidos grasos libres ¹⁰², incremento de adiposidad total y abdominal en hombres y mujeres pre- y postmenopáusicas y con un perfil metabólico alterado, especialmente en mujeres premenopáusicas ¹⁰³.

No hemos encontrado estudios que describan la relación entre los niveles de SHBG y el perfil lipídico en población puberal.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS:

Los niveles alterados de lípidos son uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Los grandes estudios prospectivos han demostrado que la enfermedad cardiovascular se instaura antes en hombres que en mujeres. Pensamos que a esta diferencia podría contribuir la influencia que las hormonas sexuales ejercen sobre los niveles de lípidos plasmáticos. Así por ejemplo, el aumento de las hormonas sexuales que tiene lugar durante la pubertad podría explicar parte de las variaciones en los niveles de lípidos a esta edad. El estudio de esta asociación puede ayudarnos a comprender la relación de los niveles de lípidos y hormonas en función del sexo a lo largo de la vida.

OBJETIVOS:

1. Analizar los cambios en los niveles plasmáticos de lípidos en el período puberal en ambos sexos en niños de la Comunidad de Madrid.
2. Describir los niveles de DHEA-S, insulina y de las hormonas sexuales: testosterona, estradiol, FSH, LH y SHBG en esta población puberal (12-15 años) en función del sexo y la edad.
3. Analizar la relación de las hormonas sexuales con los niveles de lípidos en ambos sexos entre los 12-15 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio transversal, donde hemos estudiado factores de riesgo cardiovascular en niños de 12 a 15 años. La población elegida para nuestro estudio la constituían los niños que integraron el Estudio Cuatro Provincias realizado en la Comunidad de Madrid en 1997 a la edad de 6-8 años y que en el momento de recogida de la muestra 6-7 años después tienen de 12 a 15 años.

Los niños participantes fueron seleccionados en el primer corte del estudio mediante un muestreo aleatorio, por conglomerados de los centros escolares, estratificados por sexo y nivel socioeconómico. Nos dirigimos a los mismos colegios que en el año 1997, como no se pudo localizar a todos los niños, se completó el tamaño muestral con niños de los mismos colegios y clases que los iniciales. De este modo, se seleccionaron 405 niños de la Comunidad de Madrid, lo que nos permitió un poder superior al 90% en el contraste estadístico ($p < 0.05$) de la hipótesis principal del estudio¹⁰⁴. Se han excluido los niños que, según comunicado de los padres, padecen alteraciones metabólicas, endocrinas, hepáticas o renales.

El protocolo de estudio ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz. El conjunto de la investigación cumple las salvaguardas éticas de la Declaración de Helsinki, y sus posteriores actualizaciones, y la legislación española sobre investigación clínica en humanos.

2. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.

Se solicitó una autorización para la realización del estudio a la Delegación Provincial de Educación y al responsable del área de Salud. Una vez obtenida dicha autorización, se contactó con las direcciones y asociaciones de padres de alumnos de los centros elegidos y se les explicó la finalidad del estudio. Tras obtenerse el permiso por

parte de la dirección del colegio, se realizó una presentación oral ante los padres de los niños seleccionados como candidatos al estudio, donde se les entregó una carta informativa y una autorización que tenían que firmar para que sus hijos participaran en el mismo (anexos 1 y 2).

A los colegios se desplazaron 5 ATS para realizar la extracción de sangre y fue siempre el mismo equipo de campo el que se encargó de la toma de medidas físicas a los niños y de la manipulación y correcto almacenaje de las muestras de sangre hasta su llegada al laboratorio.

Para ser incluido en el estudio, cada niño tenía que acudir con la autorización firmada por el padre, madre o responsable legal. La extracción se llevó a cabo a primera hora de la mañana y tras 12 horas de ayuno. A cada niño se le extraía, con material desechable, sangre por venopunción en 2 tubos Vacutainer uno de 10 ml. conteniendo EDTA-K₃ como anticoagulante y otro seco de 10 ml.

Del tubo con EDTA, se separó, por centrifugación el plasma y las células. La sangre se centrifugó 20 minutos a 3000 rpm y 4°C, tras lo cual se obtuvo, en la fracción superior, el plasma, que se distribuyó en varias alícuotas y se congeló hasta la realización de las determinaciones bioquímicas.

Las células se congelaron a -70°C para posteriores estudios de DNA. De los tubos secos se obtuvo, también por centrifugación, el suero, para las determinaciones hormonales.

2.1.DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.

En el plasma se determinaron los niveles de glucosa y el perfil lipídico (CT, C-LDL, Apo B, TG, C-HDL y Apo A1).

Todas las determinaciones lipídicas se llevaron a cabo en un autoanalizador Array-1000 en el laboratorio del Dr. Lasunción.

- El **CT** se valoró mediante técnica enzimática colesterol esterasa / colesterol oxidasa (Menarini) y posterior medición directa por absorción a 500 nm¹⁰⁵.
- La medición del **C-HDL** se determinó en el sobrenadante que resultó al precipitar, añadiendo al plasma ácido Fosfotúngstico-cloruro de magnesio¹⁰⁶, las lipoproteínas que contienen Apo B¹⁰⁷ (LDL y VLDL) del plasma total. Tras la precipitación, el C-HDL se determinó en el sobrenadante mediante la misma técnica enzimática que el CT.
- Los **TG** se determinaron mediante método enzimático lipasa/oxidasa¹⁰⁸ (Menarini).
- El **C-LDL** se calculó mediante la fórmula de Friedewald¹⁰⁹, siempre que los TG fueran superiores a 300 mg/dL.

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - \text{TG}/5 - \text{C-HDL}$$

- Las determinaciones de la **Apo A1** y la **Apo B** se realizaron por métodos inmunoquímicos con anticuerpos específicos para la parte proteica de la molécula¹¹⁰.

La variabilidad analítica se evaluó mediante un control comercial (Precinorm y Precipath, Roche). Los coeficientes de variación interensayo fueron de 1.4% para el colesterol, 1.7% para los TG, 5.5% para la Apo AI y de 4.8% para la Apo B.

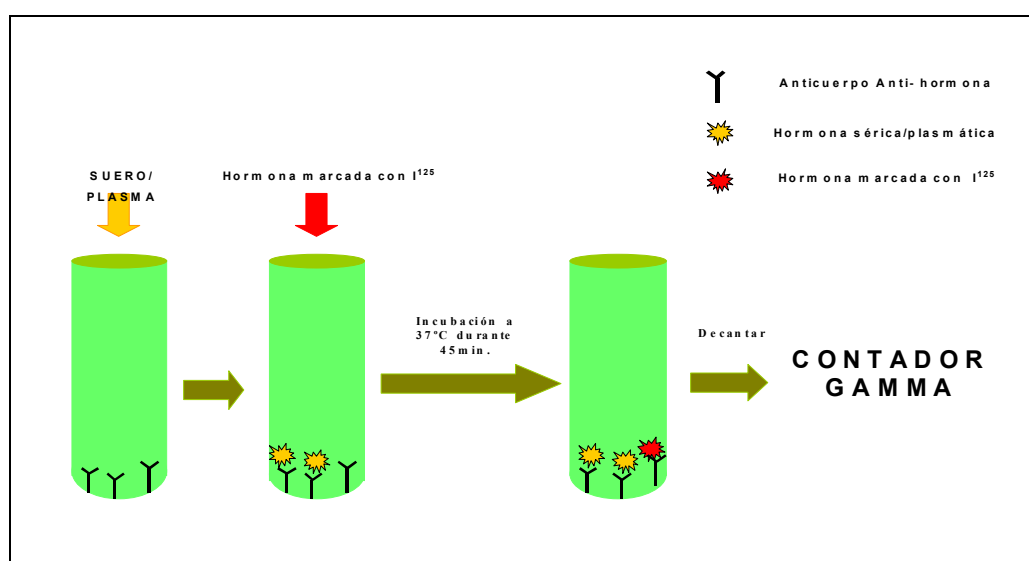
- Para la determinación de la **glucosa** se valoró la fosforilación de la glucosa por la hexokinasa y la posterior deshidrogenación del producto por la acción de la glucosa-6-fosfatasa, determinando la absorbancia final a 340 y 380 nm (Bayer)¹¹¹.

2.2.DETERMINACIONES HORMONALES.

La medición de las hormonas **dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S)**, **testosterona** y **estradiol** se realizó mediante una técnica de radioinmunoensayo (RIA, DSL), consistente en la competición entre un antígeno radioactivo marcado con Yodo

^{125}I) y otro no radioactivo por una cantidad fija de lugares de unión a anticuerpos. La cantidad de la hormona marcada con ^{125}I unida al anticuerpo es inversamente proporcional a la concentración de hormona sin marcar presente en el suero/plasma. La separación del antígeno libre y el unido a anticuerpos se realiza mediante decantación o aspiración de los tubos recubiertos de anticuerpo. El ^{125}I emite una radiación tipo gamma, la cantidad de esta radiación se cuantifica en un contador gamma y de este modo se obtiene la concentración de la hormona que contiene el suero/plasma de cada individuo (Figura 3).

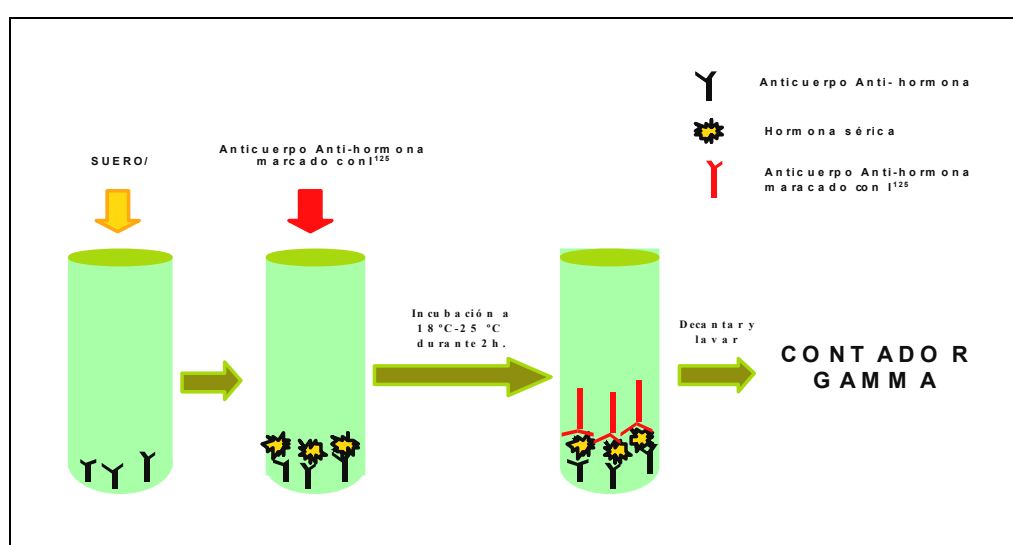
Figura 3. Determinación de dehidroepiandrosterona-sulfato, testosterona y estradiol mediante RIA.



La medición de la **insulina**, **SHBG** y las **gonadotropinas (FSH y LH)** se realizó mediante un ensayo inmunoradiométrico (IRMA) de dos lugares de unión (Bio-Rad). El IRMA es un ensayo no competitivo en el que analito analizado se une a dos anticuerpos entre los que queda comprendido a modo de “sandwich”. El primer anticuerpo monoclonal se encuentra fijado a la pared interna de los tubos. El otro anticuerpo también monoclonal se marca radiactivamente con ^{125}I para que pueda ser

detectado. El analito presente en las muestras problema, los estándares y los controles se une a ambos anticuerpos formando un complejo tipo “sandwich”. El reactivo que no se haya unido se elimina mediante decantación y lavado de los tubos. El I^{125} emite una radiación tipo gamma, la cantidad de esta radiación se cuantifica en un contador gamma y de este modo se obtiene la concentración de hormona que contiene el suero de cada individuo (Figura 4).

Figura 4. Determinación de insulina, SHBG, FSH y LH mediante IRMA.



3. MEDIDAS FÍSICAS.

Se recogió información sobre edad, sexo, variables antropométricas, presión arterial y actividad física, para cada niño. Además se interrogó a sus padres por escrito sobre antecedentes familiares de hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica.

De cada niño se recogió el peso y la talla en el momento de la extracción, y a partir de estas medidas se calculó el IMC (kg/m^2). Las medidas se realizaron sobre los niños vestidos con ropa ligera y sin zapatos. La talla se midió hasta el último milímetro con un estadiómetro portátil. El peso se midió hasta el último 0.1 kg. con una balanza electrónica digital homologada.

4. INFORMACIÓN NUTRICIONAL.

En el estudio recogimos la información nutricional mediante un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) (anexo 3) que ha sido validado en España por el grupo de investigación dirigido por el Dr. José M^a Martín Moreno (Escuela Nacional de Sanidad), el cual ha sido modificado y adaptado para la población infantil utilizando para ello las Guías de Alimentación Escolar y la Encuesta Nacional de Nutrición y Alimentación de España.

Este método nos interesa porque mide el consumo medio habitual de un determinado alimento o grupo de alimentos a lo largo de un año y no referido únicamente a unos pocos días, lo que nos permite obtener patrones de consumo de determinados alimentos en distintas poblaciones.

El CFCA recoge información sobre consumo diario, semanal o anual, de alimentos clasificados en grupos: productos lácteos; huevos, carnes y pescados; verduras y hortalizas; legumbres y cereales; aceites y grasas; precocinados; bollería y pastelería; frutas; bebidas y misceláneos. Además se recoge información sobre posibles suplementos vitamínicos.

Personas entrenadas, mediante sesiones demostrativas de cómo utilizar el CFCA, cumplimentaron el cuestionario con el niño.

Cada encuesta se realizó en 20-30 minutos para conseguir que las respuestas fueran lo más cercanas a la realidad. Para la cumplimentación del CFCA se tuvo en cuenta si el niño/a comía en el comedor escolar y si era así se conseguía el menú de cada colegio para su posterior integración en el cuestionario.

Las mismas personas encargadas de realizar las encuestas fueron las encargadas de la introducción de los datos en un programa creado con este fin. El procesamiento de la información dietética fue realizado por los Dres. Gorgojo y Martín Moreno mediante

la conversión de los distintos alimentos en sus nutrientes usando la tabla de composición de alimentos de Moreiras et al.¹¹²¹¹³ y para los casos en los que no existieran datos de alimentos concretos, se amplió con las tablas de alimentos españoles de Mataix et al.¹¹⁴

5. ENTREGA DE RESULTADOS.

A todos los niños, si la muestra lo permitía, se les entregó en el plazo de 20 días un informe sobre sus niveles de glucosa y perfil lipídico estándar (CT, C-HDL, C-LDL y TG) al igual que los valores de normalidad para dichos parámetros. A los padres de los niños a los que no se les pudo realizar la extracción, se les remitió una carta agradeciéndoles su colaboración y explicándoles el motivo por el que dicha extracción no se pudo realizar (anexos 4, 5 y 6).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables antropométricas y bioquímicas en el que se calcularon medias y desviaciones estándar. Para las variables hormonales se calcularon: media, desviación estándar, mediana, mínimo, máximo, P₂₅ y P₇₅. Las comparaciones entre niños y niñas se realizaron con un t-test en el caso de que las variables fuesen normales y un test de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. Las correlaciones entre variables hormonales, antropométricas y bioquímicas se evaluaron determinando los coeficientes de correlación de Spearman. También mostramos coeficientes de correlación parcial en los casos en los que se ha ajustado por alguna de las variables de estudio.

Para conocer si existen diferencias entre los grupos de edad en las variables en niños y niñas se utilizó un test de ANOVA, y cuando encontramos diferencias significativas utilizamos un test Tukey para comparar cada par de grupos, siempre que

las varianzas fueran homogéneas. Sólomente para el caso de que las varianzas no fueran iguales, se utilizó un test T2 de Tamhane. Para las variables no paramétricas se realizó la transformación logarítmica y se compararon las diferencias entre los grupos de edad mediante un test de ANOVA.

Para evaluar la relación de los niveles hormonales con el perfil lipídico se realizaron análisis de regresión lineal (Stepwise).

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS versión 9.0 para Windows.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

La población inicialmente incluida en el estudio la componen 375 niños de los cuales 176 son niños y 199 son niñas, con edades comprendidas entre los 12 y los 15 años.

El número de niños participantes en el estudio en cada colegio fue el siguiente:

- Colegio Nuestra Señora de Loreto (Madrid, capital): 48
- Colegio Lepanto (Madrid, capital): 82
- Colegio Príncipe Felipe (Madrid, capital): 34
- Colegio Sto. Domingo de Silos (Pinto): 43
- Colegio Alfonso Rodríguez Castelao (Móstoles): 24
- Colegio Cooperativa Villaeuropa (Móstoles): 144

Hubo 4 niños que se excluyeron del estudio por presentar valores anormalmente elevados de colesterol (1 niño) e IMC (3 niñas). En algunos niños no pudo llevarse a cabo la extracción de sangre porque no respetaron las 12 horas de ayuno. En otros casos la muestra no fue suficiente para realizar las determinaciones bioquímicas. Pudimos realizar determinaciones analíticas a 351 sujetos (163 niños y 188 niñas).

Las características antropométricas y bioquímicas de la población que finalmente constituyó el estudio se presentan en la tabla 1. Se observa que en los niños los valores medios de peso y talla son significativamente más elevados que en las niñas, aunque en el IMC estas diferencias no son significativas.

Los valores medios de CT, C-LDL y C-HDL fueron significativamente más altos en niñas que en niños. Por el contrario, los niveles medios de glucosa fueron significativamente más elevados en niños. No se observan diferencias significativas en los niveles de apo B, apo AI y TG entre los dos sexos (tabla 1).

Tabla 1. Variables antropométricas y bioquímicas en el total de la población y por sexos.

	TOTAL N=351	NIÑOS N=163	NIÑAS N=188	P
EDAD (años)	13.7 ± 1.0	13.6 ± 1.1	13.7 ± 0.9	0.407
PESO (Kg)	56.2 ± 11.4	58.1 ± 13.3	54.4 ± 9.0	0.002
TALLA (m)	1.61 ± 0.08	1.63 ± 0.10	1.59 ± 0.06	0.000
IMC (Kg/m²)	21.5 ± 3.4	21.5 ± 3.6	21.4 ± 3.3	0.741
GLUCOSA	90.9 ± 8.2	92.1 ± 8.8	89.8 ± 7.5	0.009
CT	163.4 ± 25.7	159.0 ± 24.3	167.2 ± 26.4	0.003
C-LDL	98.7 ± 23.2	96.0 ± 22.8	101.1 ± 23.4	0.041
Apo B	67.9 ± 14.5	66.5 ± 14.1	69.2 ± 14.7	0.082
TG	83.9 ± 30.7	86.1 ± 35.0	82.0 ± 26.3	0.382
C-HDL	47.9 ± 11.8	45.8 ± 11.1	49.7 ± 12.1	0.002
Apo AI	140.2 ± 17.4	138.6 ± 17.8	141.6 ± 17.0	0.382

Valores expresados como media ± DS. (mg/dl, para las variables lipídicas y glucosa).

p: t test

1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS POR EDAD Y SEXO.

Para examinar si las variables antropométricas y bioquímicas varían en función de la edad, hemos analizado estas variables a los 12, 13, 14 y 15 años en los niños (tabla 2) y en las niñas (tabla 3).

Tabla 2. Variables antropométricas y bioquímicas en niños en función de la edad.

NIÑOS	12 años n=32	13 años n=30	14 años n=54	15 años n=47	P
PESO (Kg)	49.9 ± 10.8	55.4 ± 11.7	59.1 ± 12.8	65.7 ± 12.3	12-14 ** 12-15 *** 13-15 * 14-15 *
TALLA (m)	1.54 ± 0.8	1.61 ± 0.8	1.65 ± 0.8	1.71 ± 0.9	12-13 ** 12-14 ** 12-15 *** 13-15*** 14-15**
IMC (Kg/m²)	20.7 ± 3.3	21.3 ± 3.6	21.6 ± 3.5	22.4 ± 3.8	Ns
GLUCOSA	91.4 ± 5.5	92.3 ± 7.9	90.2 ± 11.1	94.7 ± 7.9	14-15*
CT	176.7±26.3	157.6±21.7	154.2±21.1	153.4±22.8	12-13 ** 12-14 ** 12-15 **
C-LDL	111.4±25.2	92.2 ± 18.8	89.8 ± 20.7	95.0 ± 21.5	12-13 ** 12-14 *** 12-15**
Apo B	69.2± 14.9	65.1 ± 10.9	63.7 ± 13.8	68.5 ± 15.2	Ns
TG	80.3 ± 32.2	89.3 ± 42.2	83.2 ± 36.0	91.3 ± 30.4	Ns
C-HDL	49.2 ± 10.2	47.6 ± 11.6	47.8 ± 11.2	40.1 ± 9.5	12-15 ** 13-15* 14-15**
Apo AI	150.7±17.6	141.7±16.9	138.0±15.3	129.2±15.9	12-14 ** 12-15*** 13-15** 14-15*

Valores expresados como media ± DS. (mg/dl, para las variables lipídicas y glucosa).

P: ANOVA * p< 0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Tabla 3. Variables antropométricas y bioquímicas en niñas en función de la edad.

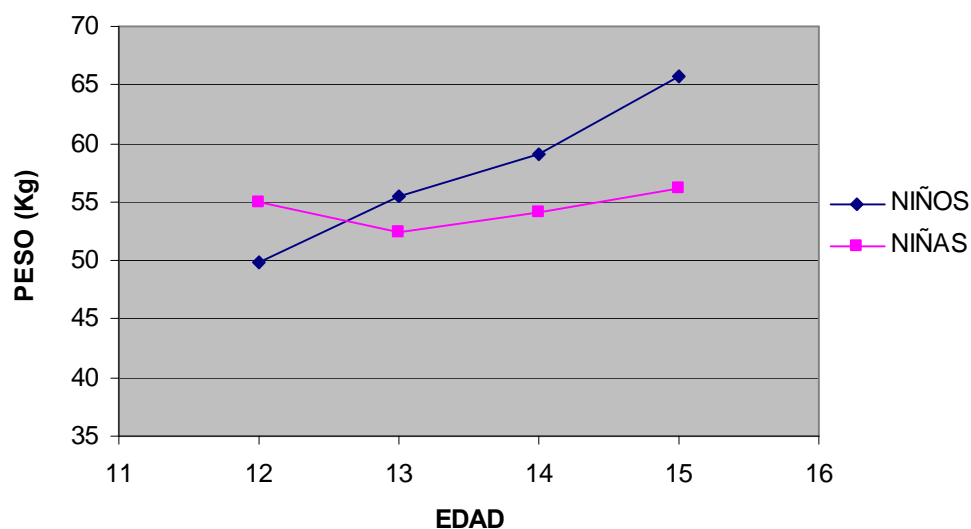
NIÑAS	12 años n=27	13 años n=31	14 años n=91	15 años n=39	P
PESO (Kg)	55.0±12.0	52.5 ± 7.8	54.1 ± 8.9	56.1 ± 7.5	Ns
TALLA (m)	1.55 ± 0.6	1.59 ± 0.6	1.60 ± 0.5	1.60 ± 0.5	12-13 ** 12-14 *** 12-15 **
IMC (Kg/m²)	22.8 ± 4.4	20.7 ± 3.0	21.0 ± 2.9	22.0 ± 2.9	Ns
GLUCOSA	91.2 ± 6.3	88.7 ± 6.0	90.0 ± 8.2	89.4 ± 7.9	Ns
CT	177.2 ± 26.5	169.5 ± 31.6	166.7 ± 25.1	159.3 ± 23.2	12-15 *
C-LDL	112.3 ± 22.8	100.2 ± 27.7	99.6 ± 23.3	97.3 ± 18.4	12-15 *
Apo B	72.3 ± 10.4	71.1 ± 18.0	68.8 ± 15.4	66.4 ± 12.5	Ns
TG	83.3 ± 25.5	90.0 ± 34.7	80.8 ± 26.5	77.4 ± 16.4	Ns
C-HDL	48.2 ± 11.2	51.4 ± 13.9	50.9 ± 11.2	47.5 ± 11.5	Ns
Apo AI	143.1 ± 16.3	140.1 ± 18.8	142.8 ± 16.9	139.3 ± 16.9	Ns

Valores expresados como media ± DS. (mg/dl, para las variables lipídicas y glucosa).

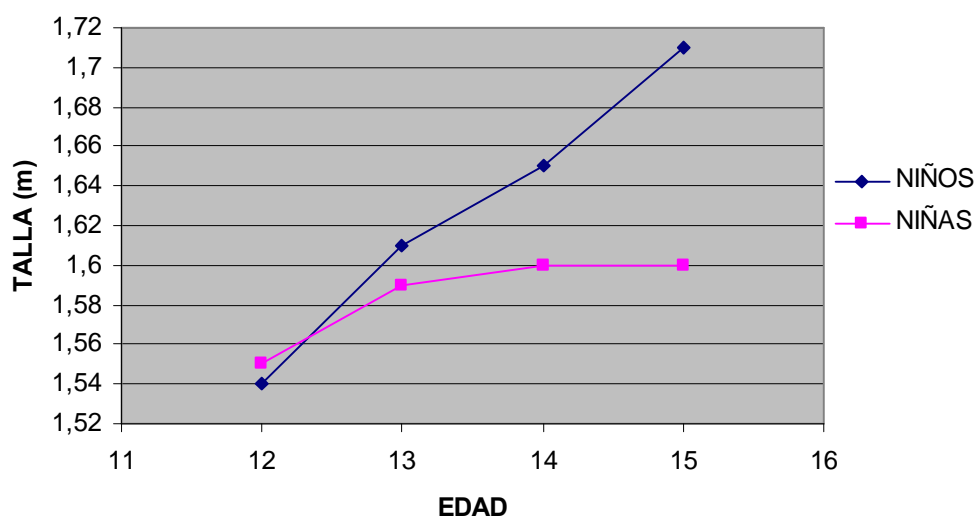
P: ANOVA * p< 0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Al analizar las variables antropométricas en los niños de nuestro estudio en función de la edad, se observa un importante incremento gradual y significativo en el peso, pasando de 49.9 Kg a los 12 años a 65.7 Kg a los 15 años (tabla 2, figura 5). Por el contrario, en niñas no existen diferencias significativas en el peso al aumentar la edad (55.0 Kg a los 12 años frente a 56.1 Kg a los 15 años) (tabla 3, figura 5).

Si comparamos el peso de los niños y las niñas, observamos que a los 12 años, aunque no sea significativo, las niñas tienen un peso medio superior a los niños. Sin embargo, en los niños el peso aumenta progresivamente a medida que aumenta la edad, de modo que a los 14 y 15 años el peso medio es significativamente más elevado en los niños (figura 5).

Figura 5. Peso en niños y niñas.

Como cabría esperar, la talla aumenta significativamente a lo largo de la pubertad. Sin embargo, en los niños este aumento es progresivo e importante (1.54m a los 12 versus 1.71m a los 15 años) (tabla 2), mientras que en las niñas la talla aumenta de 1.55m a los 12 años a 1.60 m a los 13 años manteniéndose estable en este valor hasta los 15 años (tabla 3). En consecuencia, los niños de 14 y 15 años son significativamente más altos que las niñas de esta misma edad (fig 6).

Figura 6. Talla en niños y niñas.

El IMC no varía de forma significativa con la edad en ninguno de los dos sexos. Al comparar niños y niñas observamos que a los 12 años las niñas presentan un IMC significativamente más alto que los niños. A los 13-14 y 15 años el IMC es muy similar en ambos sexos.

Se observa que a los 12 años, los niveles de CT y C-LDL son similares en niños y en niñas y que a lo largo de la pubertad disminuyen en ambos sexos, siendo este descenso mayor en los niños. En las niñas la disminución del colesterol es gradual, de modo que los valores medios a los 15 años son significativamente más bajos que los valores a los 12 (tabla 3, figuras 7 y 8). En niños, la mayor disminución se produce entre los 12 y los 13 años, de modo que a los 12 años presentan niveles medios de CT y C-LDL significativamente más altos que los niños del resto de los grupos de edad (tabla 2, figuras 7 y 8). A partir de los 13 años, los niveles medios de CT y C-LDL son más bajos en niños que en niñas, alcanzando significación estadística a los 14 años en ambos casos y tendiendo a igualarse a los 15 años.

Figura 7. Niveles de CT en niños y niñas.

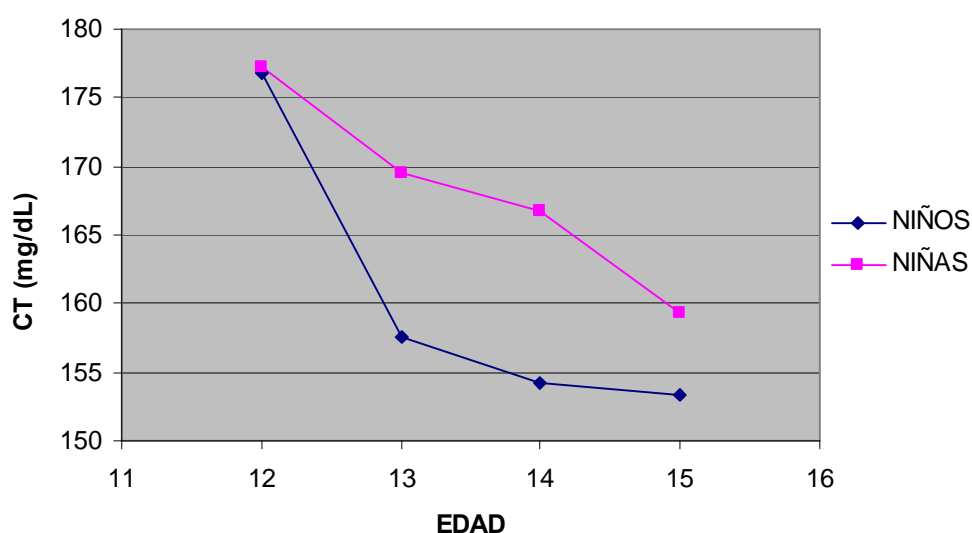
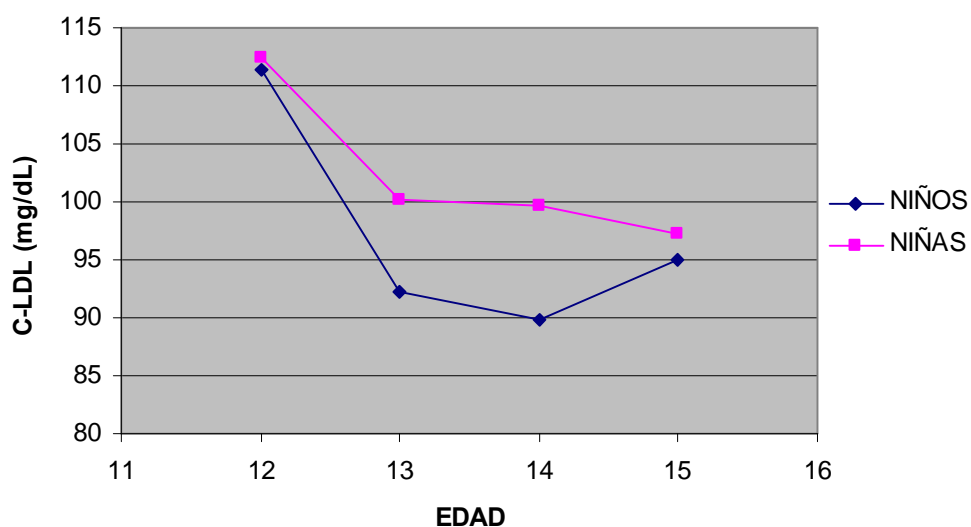
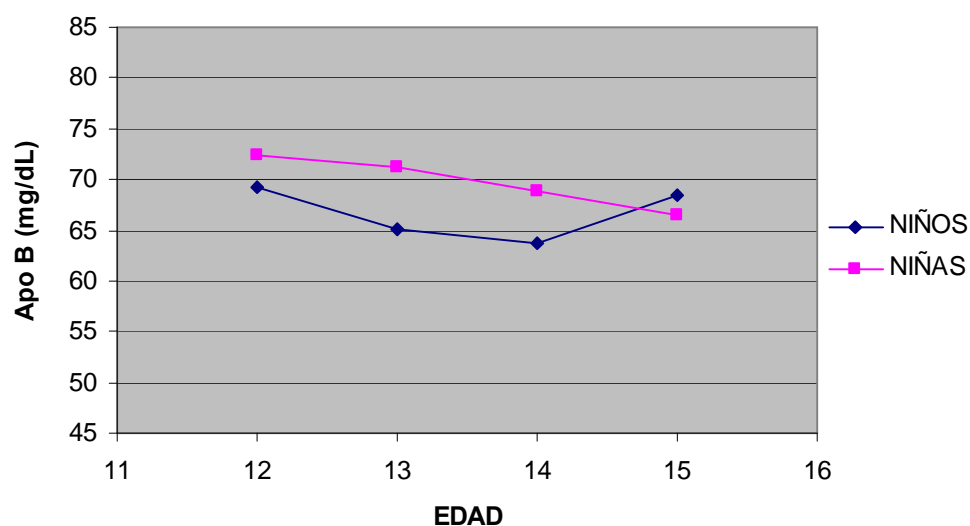


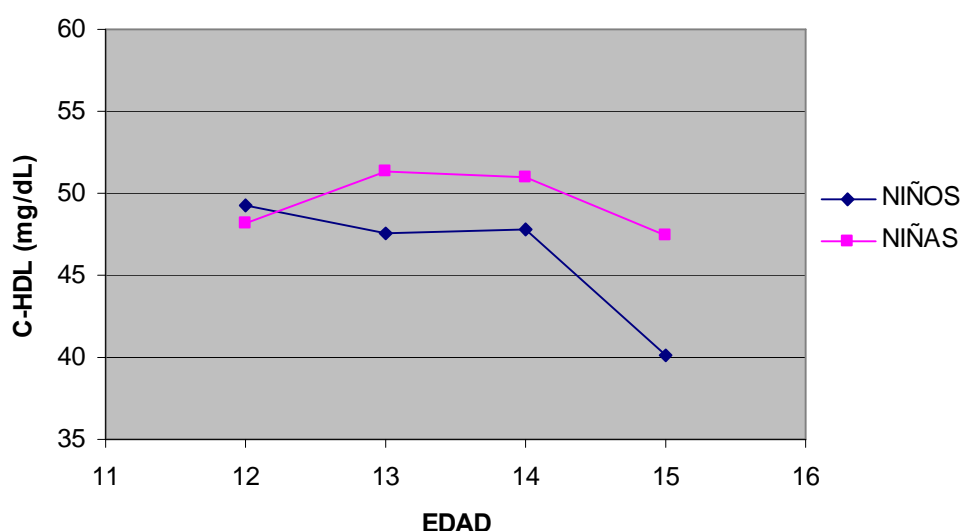
Figura 8. Niveles de C-LDL en niños y niñas.

Los niveles de apoB no experimentan cambios significativos durante la pubertad (tablas 2 y 3). En la figura 9 observamos que los niveles medios de apoB son ligeramente superiores en las niñas que en los niños, hasta los 15 años, edad en la que prácticamente se igualan.

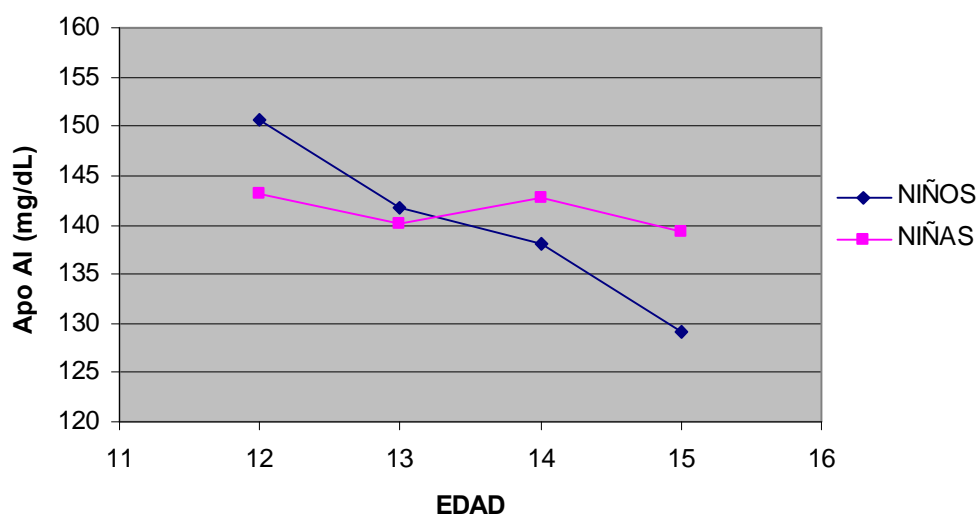
Figura 9. Niveles de apoB en niños y niñas.

Durante la pubertad los niños experimentan un descenso muy patente de los niveles de C-HDL, pasando de 49.2 mg/dl a los 12 años a 40.1 mg/dl a los 15 años, siendo los niveles a los 15 años significativamente más bajos respecto al resto de grupos de edad (tabla 2). Por el contrario, las niñas no experimentan variaciones significativas de sus niveles medios de C-HDL entre los 12 y los 15 años (tabla 3). Observamos que a los 12 años los niveles de C-HDL son similares en ambos sexos, sin embargo, durante la pubertad en los niños disminuyen y en las niñas se mantienen, por lo que a los 15 años difieren significativamente (figura 10).

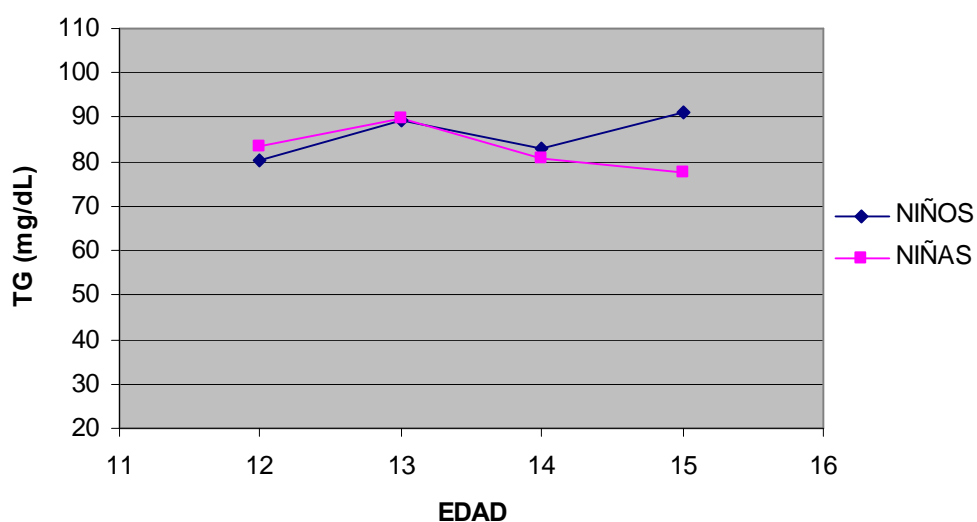
Figura 10. Niveles de C-HDL en niños y niñas.



En los niños se observa como los niveles de apo AI disminuyen de forma progresiva, siendo significativamente más bajos a los 14 años con respecto a los 12 y a los 15 años con respecto al resto de grupos de edad (tabla 2). Al contrario de lo que sucede en los niños, en las niñas los niveles de apo AI no se modifican durante la pubertad (tabla 3). Al comparar ambos sexos, observamos que los niveles de apo AI son ligeramente superiores en niñas los 12 años, a partir de ahí comienzan a disminuir en niños de modo que a los 15 años son significativamente más elevados en las niñas (figura 11).

Figura 11. Niveles de Apo AI en niños y niñas.

Los niveles de TG no experimentan cambios significativos en ninguno de los dos sexos entre los 12 y los 15 años (tablas 2 y 3). En la figura 12 se aprecia que los niveles de TG son prácticamente similares en ambos sexos hasta los 15 años, edad en la que los niveles de TG son significativamente más elevados en los niños.

Figura 12. Niveles de TG en niños y niñas.

Los niveles de glucosa en los niños a los 15 años son más elevados que a los 14 años (tabla 2), las niñas no sufren variaciones significativas de los niveles de glucosa en

este rango de edad (tabla 3). Los niveles de glucosa en los niños son más elevados que en las niñas, siendo esta diferencia significativa únicamente a los 15 años.

1.2. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS CON LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS.

En niños puberales se observa una correlación negativa significativa entre las variables antropométricas y CT, C-LDL, C-HDL y apo AI. Por el contrario, la glucosa y los TG se asocian positivamente con estas variables (tabla 4).

Sin embargo en niñas puberales solamente observamos correlación significativa negativa del peso e IMC con el C-HDL y la apo AI (tabla 5).

Tabla 4. Coeficientes de correlación de Spearman de las variables antropométricas con las variables bioquímicas en niños.

	NIÑOS		
	PESO	TALLA	IMC
GLUCOSA	.183*	.164*	.136
CT	-.239**	-.225**	-.163*
C-LDL	-.140	-.156*	-.071
Apo B	.084	-.011	.141
TG	.396**	.243**	.398**
C-HDL	-.438**	-.251**	-.441**
Apo AI	-.396**	-.324**	-.323**

Tabla 5. Coeficientes de correlación de Spearman de las variables antropométricas con las variables bioquímicas en niñas.

	NIÑAS		
	PESO	TALLA	IMC
GLUCOSA	.039	.045	.049
CT	-.085	-.119	-.039
C-LDL	0.003	-.094	.037
Apo B	.030	-.098	.078
TG	.045	-.094	.108
C-HDL	-.200**	-.051	-.186**
Apo AI	-.185**	-.065	-.166*

2. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE DEHIDROEPIANDROSTERONA-SULFATO POR EDAD Y SEXO.

Hemos analizado en nuestra población de niños puberales la dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S). Debido a la alta dispersión que presenta esta variable, para evaluar posibles diferencias entre sexos o grupos de edad, hemos realizado la transformación logarítmica de la misma. De esta forma conseguimos normalizar la DHEA-S y poder establecer comparaciones en función de la edad.

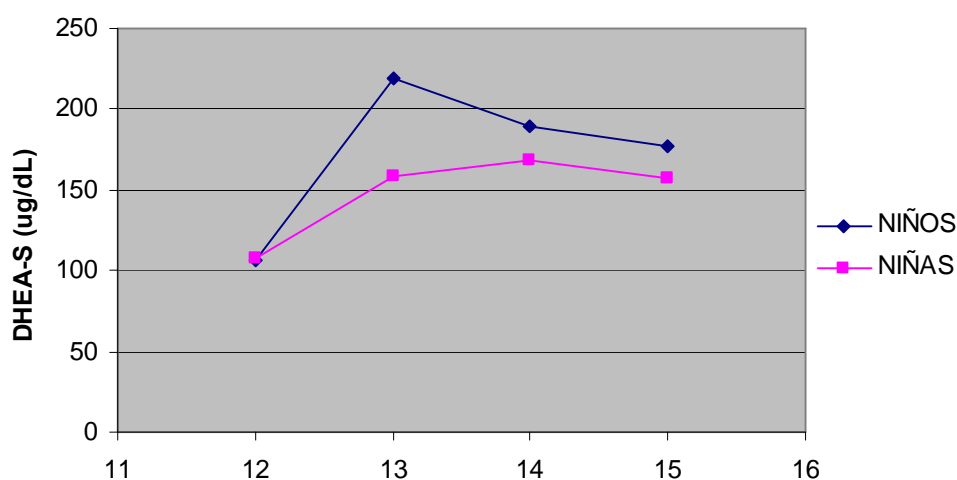
Los niveles medios de DHEA-S por grupos de edad en niños y niñas están representados en la tabla 6. Podemos observar como los niveles de DHEA-S experimentan un gran aumento entre los 12 y los 13 años en ambos sexos, siendo mayor en los niños y permanecen estables desde los 13 hasta los 15 años. Los niveles de DHEA-S son más elevados en los niños a partir de los 13 años, si bien esta diferencia únicamente es significativa a los 13 años de edad ($p < 0.034$) (figura 13).

Mediante un análisis de correlación de Spearman hemos observado como la DHEA-S correlaciona de forma positiva y significativa con las variables antropométricas peso e IMC, tanto en niños como en niñas (tabla 7). Sólo en niñas la DHEA-S correlaciona de forma negativa con los niveles de apoB, sin encontrarse ningún tipo de correlación entre la DHEA-S y las variables bioquímicas para el caso de los niños.

Tabla 6. Niveles de DHEA-S en niños y niñas en función de la edad.

DHEA-S (µg/dL)						
NIÑOS						
	Media ± DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	106.5 ± 65.4	84.1	8.5	242.1	64.1	159.6
13 años	219.6±128.02	189.6	57.9	487.6	113.0	305.1
14 años	189.8±145.8	137.6	30.0	805.7	97.7	266.5
15 años	177.1±113.6	144.1	34.2	574.1	95.0	240.3
NIÑAS						
	Media ± DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	107.5± 74.8	78.2	22.2	284.8	53.0	178.9
13 años	158.6±106.9	119.2	30.4	423.2	78.4	220.6
14 años	168.6±107.03	140.0	22.7	528.2	93.9	227.9
15 años	157.0±83.3	142.1	39.6	371.0	92.5	201.0

Figura 13. Niveles de DHEA-S en niños y niñas en función de la edad.



	12 años	13 años	14 años	15 años	P
NIÑOS	106.5 ± 65.4	219.6 ± 28.0	189.8±145.8	177.1±113.6	12-13 *** 12-14 ** 12-15 **
NIÑAS	107.5 ± 74.8	158.6±106.9	168.6±107.0	157.0 ± 83.3	12-14 ** 12-15 *
P	0.942	0.034	0.569	0.682	

Valores expresados como media ± DS.

t test: p corresponde a la comparación entre niños y niñas a cada edad.

ANOVA: p corresponde a la comparación entre edades en cada sexo.

* p<0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Tabla 7. Coeficientes de correlación de Spearman de los niveles de DHEA-S con las variables antropométricas y bioquímicas en niños y niñas.

	DHEA-S	
	NIÑOS	NIÑAS
PESO	.167*	.268**
TALLA	.057	.075
IMC	.189*	.260**
GLUCOSA	-.052	-.022
CT	-.011	-.055
C-LDL	-.010	-.046
Apo B	.102	-.148*
TG	.127	-.097
C-HDL	-.096	.011
Apo AI	-.068	.034

* p< 0.05 ** p< 0.01

3. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE ESTRADIOL POR EDAD Y SEXO.

Los niveles de estradiol en los niños son muy bajos y presentan una distribución normal en todos los grupos de edad. En las niñas los niveles de estradiol a los 12 y 15 años se distribuyen de forma paramétrica. Sin embargo, a los 13 y 14 años los niveles presentan alta dispersión de valores y la media se aleja de la mediana (tabla 8).

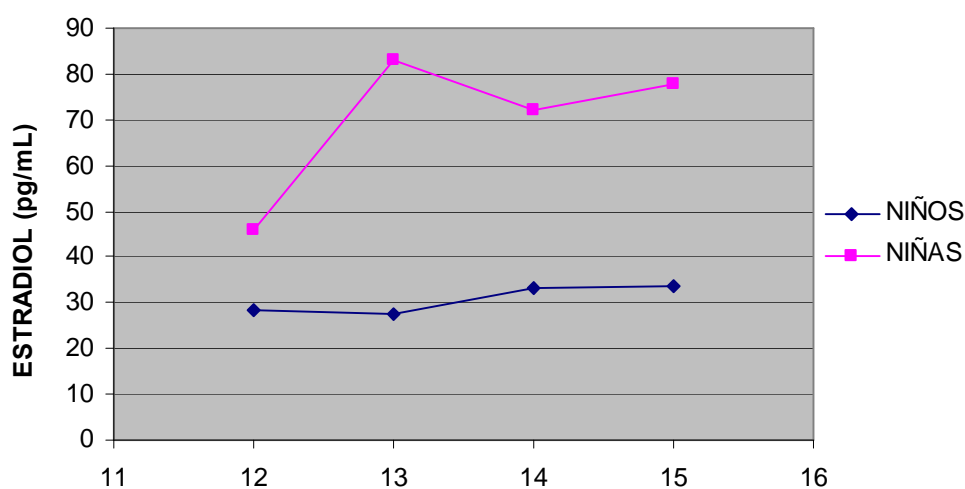
Los niveles medios de estradiol por grupos de edad en niños y niñas están representados en la figura 10. En las niñas los niveles medios de estradiol aumentan significativamente de los 12 años a los 13 años, sin variar de forma significativa entre los 13 y 15 años. En los niños se produce un aumento significativo entre los 13 años y los 14-15 años. Podemos observar que las niñas obviamente poseen unos niveles medios de estradiol mucho más elevados que los niños, siendo esta diferencia significativa en todos los grupos de edad (figura 14).

Un análisis de correlación de Spearman muestra una correlación positiva y significativa del estradiol con el peso y la talla únicamente en los niños (tabla 9).

Tabla 8. Niveles de estradiol en niños y niñas en función de la edad.

ESTRADIOL (pg/mL)						
NIÑOS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	28.4 \pm 6.2	28.3	14.1	41.5	24.0	31.8
13 años	27.3 \pm 7.2	24.4	19.1	44.1	22.7	29.3
14 años	33.3 \pm 12.7	28.8	10.6	61.2	23.8	41.1
15 años	33.6 \pm 10.8	29.8	21.1	57.8	25.1	39.5
NIÑAS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	46.1 \pm 19.0	42.2	21.0	90.2	31.6	52.9
13 años	82.8 \pm 67.9	56.5	20.1	325.8	36.6	126.1
14 años	72.2 \pm 46.6	59.5	22.8	307.9	45.3	78.2
15 años	77.7 \pm 53.8	59.5	21.7	233.9	38.0	114.1

Figura 14. Niveles de estradiol en niños y niñas en función de la edad.



	12 años	13 años	14 años	15 años	P
NIÑOS	28.4 \pm 6.2	27.3 \pm 7.2	33.3 \pm 12.7	33.6 \pm 10.8	13-14 * 13-15 *
NIÑAS	46.1 \pm 19.0	82.8 \pm 67.9	72.2 \pm 46.6	77.7 \pm 53.8	12-13 * 12-14 ** 12-15 **
P	0.000	0.000	0.000	0.000	

Valores expresados como media \pm DS.

t test: p corresponde a la comparación entre niños y niñas a cada edad.

ANOVA: p corresponde a la comparación entre edades en cada sexo.

* p< 0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Tabla 9. Coeficientes de correlación de Spearman de los niveles de estradiol con las variables antropométricas y bioquímicas en niños y niñas.

	ESTRADIOL	
	NIÑOS	NIÑAS
PESO	.218**	.037
TALLA	.293**	.122
IMC	.081	-.001
GLUCOSA	.093	-.081
CT	-.066	-.079
C-LDL	-.081	-.129
Apo B	-.027	-.081
TG	.062	-.099
C-HDL	-.017	.095
Apo AI	-.104	.064

* p< 0.05 ** p< 0.01

4. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE TESTOSTERONA POR EDAD Y SEXO.

Los niveles de testosterona en las niñas son casi despreciables, presentan una distribución normal y los valores permanecen prácticamente constantes a lo largo del intervalo de edad estudiado. En los niños los niveles se distribuyen normalmente y experimentan cambios importantes (tabla 10).

En los niños, la testosterona aumenta de forma significativa y progresiva desde los 12 años hasta los 15 años, donde los niveles se han multiplicado casi por cuatro. Por el contrario, los niveles de testosterona en las niñas aparecen bajos y no sufren variaciones significativas durante la pubertad (figura 15).

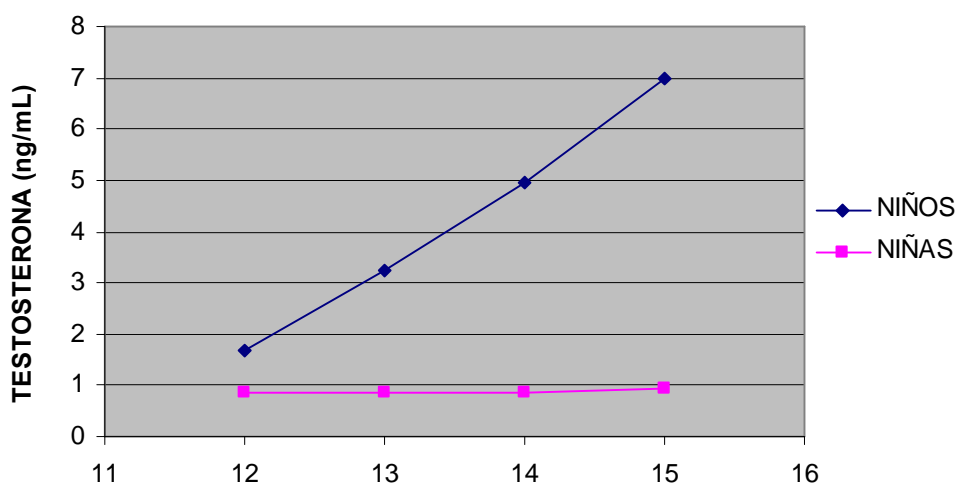
Podemos observar como la testosterona correlaciona de forma positiva y significativa con las variables antropométricas peso e IMC tanto en niños como en niñas. Sin embargo, sólo en niños la testosterona correlaciona también de forma positiva y significativa con la talla (Tabla 11).

Al realizar el análisis de correlación entre la testosterona y las variables bioquímicas en los niños, se observa una correlación negativa entre esta hormona y el CT, C-LDL, C-HDL, apoAI y positiva con los TG y la glucosa. En las niñas la testosterona correlaciona de forma positiva únicamente con los niveles de glucosa.

Tabla 10. Niveles de testosterona en niños y niñas en función de la edad.

TESTOSTERONA (ng/mL)						
NIÑOS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	1.7 \pm 1.3	1.2	0.3	4.7	0.7	2.1
13 años	3.2 \pm 2.4	2.2	0.4	9.5	1.7	5.1
14 años	4.9 \pm 3.2	4.5	0.4	15.6	2.2	6.6
15 años	7.0 \pm 2.8	7.1	1.7	14.5	5.0	8.9
NIÑAS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	0.8 \pm 0.3	0.9	0.4	1.4	0.5	1.1
13 años	0.8 \pm 0.3	0.8	0.3	1.6	0.5	1.1
14 años	0.8 \pm 0.3	0.8	0.3	1.8	0.6	1.1
15 años	0.9 \pm 0.3	0.8	0.4	1.8	0.7	1.2

Figura 15. Niveles de testosterona en niños y niñas en función de la edad.



	12 años	13 años	14 años	15 años	P
NIÑOS	1.67 \pm 3.23	3.23 \pm 2.43	4.94 \pm 3.18	7.00 \pm 2.80	12-13 * 12-14 *** 12-15 *** 13-14 * 13-15 *** 14-15 **
NIÑAS	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	Ns
P	0.001	0.000	0.000	0.000	

Valores expresados como media \pm DS.

t test: p corresponde a la comparación entre niños y niñas a cada edad.

ANOVA: p corresponde a la comparación entre edades en cada sexo.

* p< 0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Tabla 11. Coeficientes de correlación de Spearman de los niveles de testosterona con las variables antropométricas y bioquímicas en niños y niñas.

	TESTOSTERONA	
	NIÑOS	NIÑAS
PESO	.486**	.249**
TALLA	.666**	.097
IMC	.209**	.218**
GLUCOSA	.213**	.295**
CT	-.217**	-.026
C-LDL	-.157*	-.062
Apo B	.028	.056
TG	.226**	.076
C-HDL	-.215**	.004
Apo AI	-.389**	-.054

* p< 0.05 ** p< 0.01

5. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE SHBG POR EDAD Y SEXO.

Los niveles de SHBG presentan una distribución normal en ambos sexos.

En la tabla 12 se observan los niveles medios de SHBG por grupos de edad y sexo. En las niñas los niveles medios de SHBG no presentan variaciones significativas entre los 12 y los 15 años. Por el contrario, los niveles de SHBG en los niños experimentan un descenso progresivo y significativo durante la pubertad.

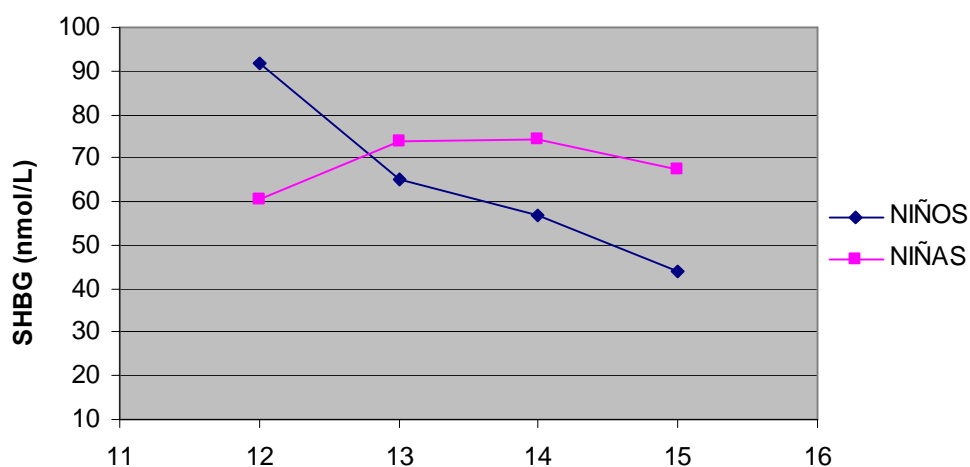
Al comparar los niños y las niñas observamos que a los 12 los niveles de SHBG son significativamente más altos en los niños, sin embargo, a partir de los 13 años esta tendencia se invierte y a los 14 y 15 años los niveles de SHBG son significativamente más elevados en las niñas (figura 16).

En la tabla 13 se muestran los coeficientes de correlación de la SHBG con las variables antropométricas y bioquímicas en ambos sexos. En los niños la SHBG correlaciona negativamente con el peso, la talla, el IMC y los TG y positivamente con el CT, C-HDL y apoAI. En las niñas se observan correlaciones positivas entre esta hormona y el C-HDL y negativas con el peso, el IMC y los TG.

Tabla 12. Niveles de SHBG en niños y niñas en función de la edad.

SHBG (nmol/L)						
NIÑOS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	91.5 \pm 58.3	74.7	23.2	273.4	55.8	113.6
13 años	64.9 \pm 25.1	64.8	26.7	133.5	44.6	77.1
14 años	56.9 \pm 25.8	47.8	19.1	138.2	40.0	72.4
15 años	43.9 \pm 20.2	40.4	17.7	103.9	29.1	57.5
NIÑAS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	60.6 \pm 39.8	52.0	14.6	170.3	34.0	73.2
13 años	73.7 \pm 29.8	68.4	35.3	145.2	51.7	90.0
14 años	74.1 \pm 28.5	68.3	26.4	148.2	52.0	93.0
15 años	67.5 \pm 24.9	71.3	22.1	130.5	49.6	84.1

Figura 16. Niveles de SHBG en niños y niñas en función de la edad.



	12 años	13 años	14 años	15 años	P
NIÑOS	91.5 \pm 58.3	64.9 \pm 25.1	56.9 \pm 25.8	43.9 \pm 20.2	12-14 ** 12-15 *** 13-15 ** 14-15 *
NIÑAS	60.6 \pm 39.8	73.7 \pm 29.8	74.1 \pm 28.5	67.5 \pm 24.9	Ns
P	0.025	0.228	0.000	0.000	

Valores expresados como media \pm DS.

t test: p corresponde a la comparación entre niños y niñas a cada edad.

ANOVA: p corresponde a la comparación entre edades en cada sexo.

* p< 0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Tabla 13. Coeficientes de correlación de Spearman de los niveles de SHBG con las variables antropométricas y bioquímicas en niños y niñas.

	SHBG	
	NIÑOS	NIÑAS
PESO	-.684**	-.368**
TALLA	-.602**	.044
IMC	-.524**	-.436**
GLUCOSA	-.066	-.096
CT	.192*	.064
C-LDL	.133	.044
Apo B	-.016	.005
TG	-.261**	-.322**
C-HDL	.314**	.169*
Apo AI	.342**	.105

* p< 0.05 ** p< 0.01

6. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE FSH POR EDAD Y SEXO.

Los niveles de FSH se distribuyen de forma normal, los valores de la media son muy similares a la mediana en ambos sexos (tabla 14).

En las niñas no se observan variaciones significativas de FSH durante este rango de edad. Por el contrario, los niveles de FSH en los niños experimentan un aumento significativo entre los 12 años y los 14-15 años (tabla 14)

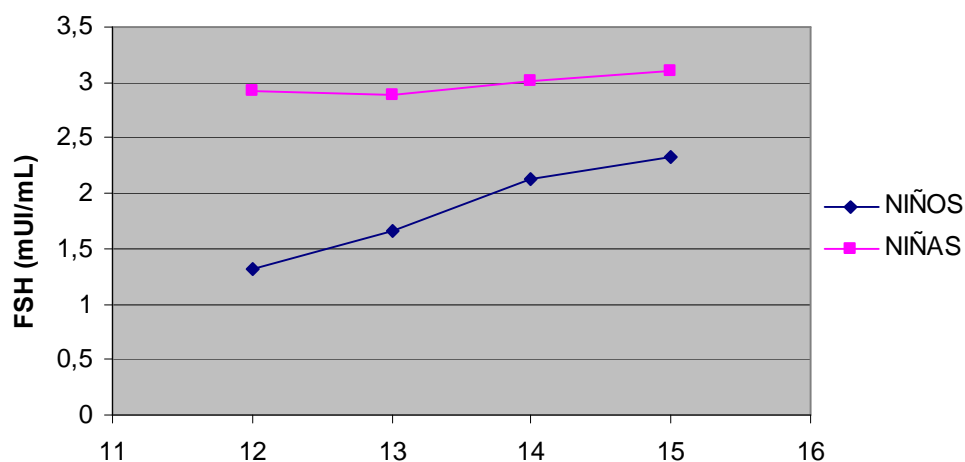
Los niveles medios de FSH son más elevados en las niñas que en los niños, siendo esta diferencia significativa en todos los grupos de edad estudiados (figura 17).

En la tabla 15 observamos que únicamente en los niños se aprecian correlaciones de la FSH con las variables antropométricas y bioquímicas. Aparece una correlación positiva de esta hormona con las variables antropométricas: peso, talla e IMC. También se observan una correlación negativa entre la FSH y las variables bioquímicas: CT, C-HDL y apo AI.

Tabla 14. Niveles de FSH en niños y niñas en función de la edad.

FSH (mUI/mL)						
NIÑOS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	1.3 \pm 0.7	1.2	0.3	3.4	0.7	1.8
13 años	1.7 \pm 1.2	1.5	0.1	5.8	0.6	2.3
14 años	2.1 \pm 1.4	2.0	0.2	6.9	1.0	2.8
15 años	2.3 \pm 1.3	2.4	0.2	7.3	1.4	3.0
NIÑAS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	2.9 \pm 1.0	3.2	0.9	5.1	2.3	3.6
13 años	2.9 \pm 1.7	2.9	0.1	4.7	2.3	3.9
14 años	3.0 \pm 1.4	3.1	0.2	6.5	2.1	3.8
15 años	3.1 \pm 1.8	2.9	0.4	8.3	1.9	3.9

Figura 17. Niveles de FSH en niños y niñas en función de la edad.



	12 años	13 años	14 años	15 años	P
NIÑOS	1.3 \pm 0.7	1.7 \pm 1.2	2.1 \pm 1.4	2.3 \pm 1.3	12-14 * 12-15 **
NIÑAS	2.9 \pm 1.0	2.9 \pm 1.2	3.0 \pm 1.4	3.1 \pm 1.8	Ns
P	0.000	0.000	0.000	0.022	

Valores expresados como media \pm DS.

t test: p corresponde a la comparación entre niños y niñas a cada edad.

ANOVA: p corresponde a la comparación entre edades en cada sexo.

* p<0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Tabla 15. Coeficientes de correlación de Spearman de los niveles de FSH con las variables antropométricas y bioquímicas en niños y niñas.

	FSH	
	NIÑOS	NIÑAS
PESO	.308**	-.048
TALLA	.400**	.087
IMC	.159*	-.094
GLUCOSA	.030	-.008
CT	-.216**	.133
C-LDL	-.105	.096
Apo B	-.040	.064
TG	.119	.010
C-HDL	-.251**	.136
Apo AI	-.320**	.122

* p< 0.05 ** p< 0.01

7. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE LH POR EDAD Y SEXO.

Los niveles de LH en las niñas aumentan de forma progresiva, siendo este aumento significativo a los 15 años respecto a los intervalos de edad anteriores. En los niños los niveles medios de LH aumentan de forma menos pronunciada, siendo este aumento significativo entre los 12 y los 15 años (tabla 16).

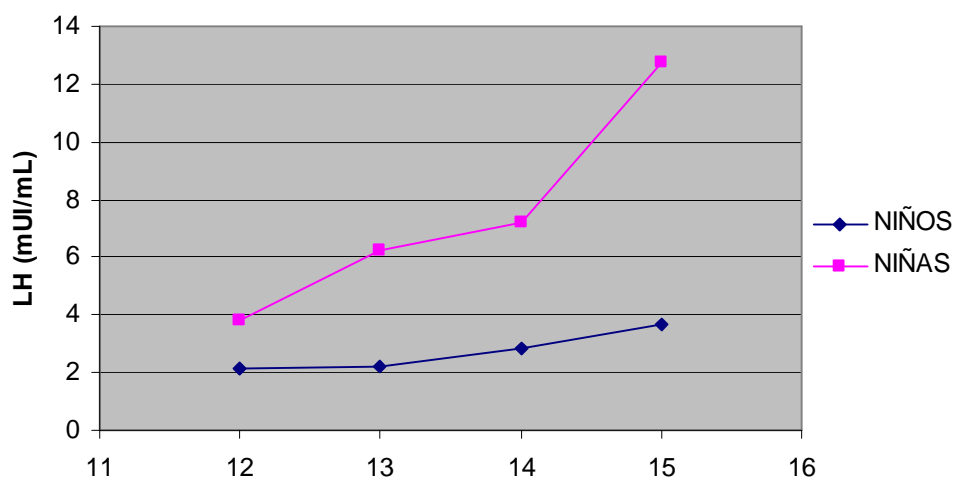
Los niveles medios de LH en las niñas son significativamente superiores que en los niños durante toda la pubertad (figura 18).

Al igual que lo ocurrido para la hormona foliculoestimulante, sólo se observan correlaciones entre la LH y las variables antropométricas y bioquímicas en el caso de los niños (tabla 17). La LH correlaciona positivamente con el peso, la talla y los TG. También se observa una relación negativa entre la LH y las variables lipídicas: C-HDL y apo AI.

Tabla 16. Niveles de LH en niños y niñas en función de la edad.

LH (mUI/mL)						
NIÑOS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	2.1 \pm 2.1	1.5	0.3	9.9	0.8	2.3
13 años	2.2 \pm 1.1	1.9	0.5	4.2	1.2	3.4
14 años	2.8 \pm 1.3	2.9	0.3	6.6	1.7	3.7
15 años	3.7 \pm 1.6	3.6	1.0	9.0	2.7	4.5
NIÑAS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	3.8 \pm 2.3	3.7	0.3	8.1	1.7	5.4
13 años	6.3 \pm 5.5	4.1	0.4	21.6	2.2	8.0
14 años	7.2 \pm 7.6	4.8	0.7	43.2	2.4	8.2
15 años	12.8 \pm 14.8	5.0	0.4	53.5	3.5	19.8

Figura 18. Niveles de LH en niños y niñas en función de la edad.



	12 años	13 años	14 años	15 años	P
NIÑOS	2.1 \pm 2.1	2.2 \pm 1.1	2.8 \pm 1.3	3.7 \pm 1.6	12-15 *** 13-15 *** 14-15*
NIÑAS	3.8 \pm 2.3	6.3 \pm 5.5	7.2 \pm 7.6	12.8 \pm 14.8	12-15 **
P	0.011	0.000	0.000	0.001	

Valores expresados como media \pm DS.

t test: p corresponde a la comparación entre niños y niñas a cada edad.

ANOVA: p corresponde a la comparación entre edades en cada sexo.

* p< 0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Tabla 17. Coeficientes de correlación de Spearman de los niveles de LH con las variables antropométricas y bioquímicas en niños y niñas.

	LH	
	NIÑOS	NIÑAS
PESO	.380**	.062
TALLA	.588**	.120
IMC	.114	-.003
GLUCOSA	.074	-.068
CT	-.140	.017
C-LDL	-.076	-.025
Apo B	.009	-.048
TG	.284**	-.041
C-HDL	-.199**	.111
Apo AI	-.302**	.091

* p< 0.05 ** p< 0.01

8. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES HORMONALES Y LAS VARIABLES LÍPIDICAS DESPUÉS DE AJUSTAR POR IMC.

En la tabla 18 se muestran los coeficientes de correlación entre las variables bioquímicas y las variables hormonales tras realizar un ajuste por IMC en los niños. El colesterol total correlaciona negativamente con la testosterona y la FSH. Observamos una asociación negativa del C-HDL con la FSH y LH, asociación que no alcanza significación estadística en el caso de la testosterona. También se observa una correlación negativa y significativa de la apo AI con la testosterona, FSH y LH y positiva con la SHBG.

Tabla 18. Coeficientes de correlación de Spearman entre los niveles hormonales y las variables lipídicas después de ajustar por IMC en niños.

NIÑOS	DHEA-S	TEST	E2	SHBG	FSH	LH
CT	.0582	-.1509*	-.1025	.1327	-.1747*	-.1425
C-LDL	.0239	-.1408	-.1344	.1150	-.1095	-.1094
APO B	.1343	.0298	-.0654	.0109	-.0402	-.0324
TG	.1225	.1077	-.0700	-.0559	.0510	.1427
C-HDL	.0069	-.1106	.1053	.0926	-.2031*	-.1849*
APO AI	.0413	-.3121**	-.0284	.2331**	-.2644**	-.2989**

* p< 0.05 ** p< 0.01

En las niñas (tabla 19) se aprecia una asociación negativa entre el CT y C-LDL y el estradiol. Tras el ajuste por IMC se mantiene la asociación negativa entre la SHBG y los TG. Los niveles de apo B se asocian de forma negativa con los niveles de DHEA-S.

Tabla 19. Coeficientes de correlación de Spearman entre los niveles hormonales y las variables lipídicas después de ajustar por IMC en niñas.

NIÑAS	DHEA-S	TEST	E2	SHBG	FSH	LH
CT	-.0365	.0059	-.1418*	.0918	.1051	-.0461
C-LDL	-.0698	-.0185	-.1817*	.1033	.0687	-.0535
APO B	-.1453*	.1205	-.0931	.0523	.0689	-.0209
TG	-.1387	.0620	.0140	-.2205**	-.0022	-.0152
C-HDL	.1194	.0244	.0362	.0996	.1047	.0090
APO AI	.0537	-.0052	.0177	.0545	.1308	-.0059

* p< 0.05 ** p< 0.01

9. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES HORMONALES Y LAS VARIABLES LIPÍDICAS DESPUÉS DE AJUSTAR POR TG.

En un análisis de correlación de Spearman después de ajustar por IMC observamos una correlación negativa y significativa del CT, C-HDL y apo AI con la testosterona, FSH y LH y positiva con la SHBG en los niños (tabla 20).

Tabla 20. Coeficientes de correlación de Spearman entre los niveles hormonales y las variables bioquímicas en niños después de ajustar por TG.

NIÑOS	DHEA-S	TEST	E2	SHBG	FSH	LH
CT	.0167	-.1857*	-.1246	.1726*	-.1921*	-.1675*
C-LDL	.0398	-.1257	-.1311	.0786	-.0911	-.0960
APO B	.1280	.0190	-.0362	-.0272	-.0374	-.0669
C-HDL	-.0476	-.1526*	-.0017	.2241**	-.2414**	-.1750*
APO AI	-.0181	-.3424**	-.0942	.3250**	-.2852**	-.2934**

* p< 0.05 ** p< 0.01

En las niñas se observa una correlación negativa entre del CT y C-LDL con el estradiol. El CT y C-HDL también se relacionan positiva y significativamente con la SHBG (tabla 21).

Tabla 21. Coeficientes de correlación de Spearman entre los niveles hormonales y las variables bioquímicas en niñas después de ajustar por TG.

NIÑAS	DHEA-S	TEST	E2	SHBG	FSH	LH
CT	-.0087	-.0263	-.1544*	.1468*	.1097	-.0463
C-LDL	-.0307	-.0214	-.1889*	.0812	.0624	-.0484
APO B	-.0771	.1085	-.1076	.0763	.0651	-.0121
C-HDL	.0427	-.0154	.0372	.1633*	.1186	-.0054
APO AI	.0064	-.0521	.0123	.1189	.1386	-.0197

* p< 0.05 ** p< 0.01

10. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL (STEPWISE) ENTRE LAS VARIABLES LIPÍDICAS Y HORMONALES.

Para tratar de cuantificar la relación entre las variables lipídicas y las variables hormonales que observamos al realizar los análisis de correlación, hemos construido diferentes modelos de regresión, pero únicamente mostramos aquellos en los que los niveles hormonales se relacionan significativamente con las variables lipídicas.

Al realizar un análisis de regresión lineal en el que introducimos: IMC, TG, testosterona, FSH, LH y SHBG para tratar de explicar la variabilidad de los niveles de C-HDL en los niños obtenemos un modelo en el que aparece como único predictor el IMC y explica el 19% de la variabilidad de los niveles de C-HDL (modelo 1). Un modelo que

incorpore también FSH explica el 22.1% (modelo 2) y si además incorpora los TG explica el 24.6% de la variabilidad de los niveles de C-HDL (modelo 3) (tabla 22).

Tabla 22. Niveles de C-HDL en niños.

Modelo	Predictores	R	R ²	R ² ajustada	Error Std	p
1	IMC	.441	.195	.190	9.984	0.000
2	IMC FSH	.480	.230	.221	9.791	0.000
3	IMC FSH TG	.509	.259	.246	9.634	0.000

En un modelo diseñado para explicar la variabilidad de los niveles plasmáticos de apo AI en los niños observamos que la testosterona aparece como predictor único explicando el 12.3% de la variabilidad de los niveles de apo AI (modelo 1) si incorpora el IMC (modelo 2) explica un 19.2% y por último en el modelo 3 incorpora la LH explicando el 21% de la variabilidad de los niveles de apo AI (tabla 23).

Tabla 23. Niveles de apo AI en niños.

Modelo	Predictores	R	R ²	R ² ajustada	Error Std	p
1	Testosterona	.358	.128	.123	16.354	0.000
2	Testosterona IMC	.450	.202	.192	15.692	0.000
3	Testosterona IMC LH	.474	.224	.210	15.521	0.000

Al realizar un análisis de regresión lineal en el que introducimos: IMC, TG y estradiol para tratar de explicar la variabilidad de los niveles de C-LDL en las niñas obtenemos un modelo en el que aparece como único predictor el estradiol explicando el 2.4% de la variabilidad de los niveles plasmáticos de C-LDL (tabla 24).

Tabla 24. Niveles de C-LDL en niñas.

Modelo	Predictores	R	R ²	R ² ajustada	Error Std	p
1	Estradiol	.171 ^a	.029	.024	24.273	.018

Si introducimos LH, testosterona, SHBG y estradiol en un análisis de regresión para tratar de explicar la variabilidad de los niveles plasmáticos de TG en las niñas obtenemos un modelo en el que aparece como único predictor la SHBG explicando el 4.9% de la variabilidad de los niveles plasmáticos de TG (tabla 25).

Tabla 25. Niveles de TG en niñas.

Modelo	Predictores	R	R ²	R ² ajustada	Error Std	p
1	SHBG	.233	.054	.049	25.972	0.001

11. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE INSULINA POR EDAD Y SEXO.

Los niveles de insulina en los niños de 12 años no presentan una distribución normal, observamos que a esta edad existe una gran desviación estándar. Por el contrario, la insulina en las niñas si se distribuye de forma paramétrica.

Los niveles de insulina son ligeramente más elevados en las niñas que en los niños, sin que esta diferencia llegue a ser significativa en ninguno de los intervalos de edad estudiados.

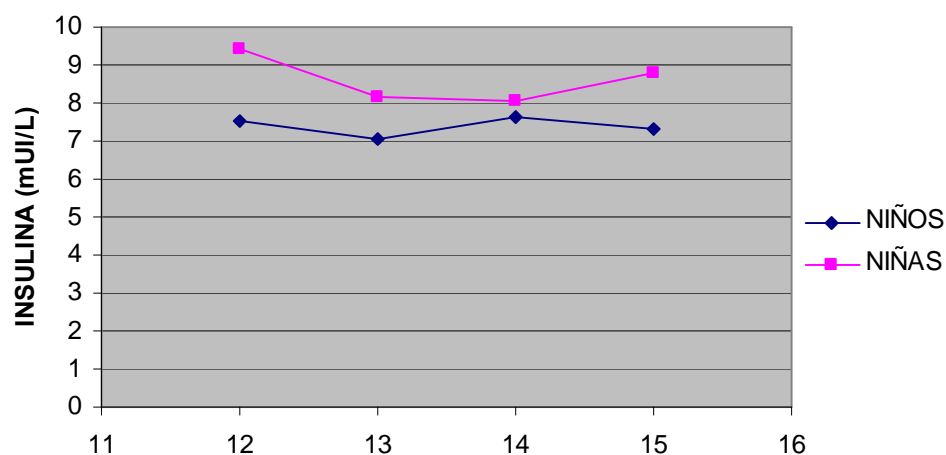
De igual forma, la insulina no varía significativamente con la edad en ninguno de los dos sexos (tabla 26, figura 19).

En la tabla 27 se observa que en los niños la insulina presenta una asociación positiva con las variables antropométricas: peso e IMC y con las bioquímicas: TG y glucosa. También aparecen correlaciones negativas en los niños de esta hormona con el C-HDL y la apo AI. La insulina en las niñas se asocia positivamente con el peso, IMC y glucosa y negativamente con el C-HDL.

Tabla 26. Niveles de insulina en niños y niñas en función de la edad.

INSULINA (μ UI/mL)						
NIÑOS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	7.5 \pm 4.6	6.2	2.0	23.5	4.7	8.1
13 años	7.0 \pm 3.0	6.4	3.0	14.4	4.4	8.9
14 años	7.6 \pm 3.5	6.9	2.3	19.9	4.8	9.6
15 años	7.3 \pm 2.9	6.8	1.2	15.2	5.2	9.0
NIÑAS						
	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₇₅
12 años	9.4 \pm 6.0	7.1	4.0	28.3	5.6	10.6
13 años	8.1 \pm 3.7	7.3	2.7	21.3	5.3	8.7
14 años	8.0 \pm 3.4	7.7	1.5	17.0	5.2	10.6
15 años	8.8 \pm 5.4	7.7	2.9	37.1	6.2	9.7

Figura 19. Niveles de insulina en niños y niñas en función de la edad.



	12 años	13 años	14 años	15 años	P
NIÑOS	7.5 \pm 4.6	7.0 \pm 3.0	7.6 \pm 3.5	7.3 \pm 2.9	Ns
NIÑAS	9.4 \pm 6.0	8.1 \pm 3.7	8.0 \pm 3.4	8.8 \pm 5.4	Ns
P	0.172	0.207	0.506	0.109	

Valores expresados como media \pm DS.

t test: p corresponde a la comparación entre niños y niñas a cada edad.

ANOVA: p corresponde a la comparación entre edades en cada sexo.

* p< 0.05 ** p<0.01 ***p<0.001

Tabla 27. Coeficientes de correlación de Spearman de los niveles de insulina con las variables antropométricas y bioquímicas en niños y niñas.

	INSULINA	
	NIÑOS	NIÑAS
PESO	.307**	.265**
TALLA	.132	-.005
IMC	.339**	.299**
GLUCOSA	.385**	.140*
CT	-.028	-.115
C-LDL	.020	-.027
Apo B	.120	.024
TG	.281**	.102
C-HDL	-.292**	-.157*
Apo AI	-.232**	-.106

* p< 0.05 ** p< 0.01

12. PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN PUBERAL.

Existen estudios que han relacionado bajos niveles de SHBG con un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico. Por esto, nos pareció interesante examinar lo que ocurre en nuestra población puberal.

Para analizar la prevalencia de Síndrome metabólico en nuestra población seguimos los criterios de Lambert que consideran que existe síndrome metabólico en población adolescente ¹¹⁵ en los niños si presentan niveles elevados de insulina (insulina $\geq P_{75}$) y al menos dos de las siguientes características:

- Poseer valores de IMC superiores al P_{85} .

- Encontrarse en el cuartil más bajo de niveles plasmáticos de C-HDL ($C\text{-HDL} \leq P_{25}$).
- Pertenecer al cuartil más elevado de niveles plasmáticos de TG ($TG \geq P_{75}$).
- Encontrarse en el cuartil superior de Presión sistólica ($\text{Presión sistólica} \geq P_{75}$).
- Poseer concentraciones plasmáticas de glucosa comprendidas entre 6.1-7.0 mmol/L.

En la tabla 28 se observa que en los niños la prevalencia de síndrome metabólico según estos criterios es ligeramente mayor que en las niñas: 9.9 % vs 9.1 %. También apreciamos que los niveles de SHBG son significativamente más bajos en los niños y niñas con síndrome metabólico.

Tabla 28. Prevalencia de síndrome metabólico y niveles de SHBG en niños y niñas.

		Prevalencia (%)	SHBG (nmol/L)	p
NIÑOS	No Síndrome	90.1	62.8	0.011
	Síndrome	9.9	40.2	
NIÑAS	No Síndrome	90.9	73.1	0.001
	Síndrome	9.1	48.5	

DISCUSIÓN

Dentro del contexto del Estudio 4 Provincias diseñado para analizar factores de riesgo cardiovascular en la edad infantil que puedan estar relacionados con la incidencia de la enfermedad cardiovascular en el adulto ¹⁰⁴ hemos examinado aspectos metabólicos en niños de edad puberal de la Comunidad de Madrid relacionados con la esfera del perfil lipídico.

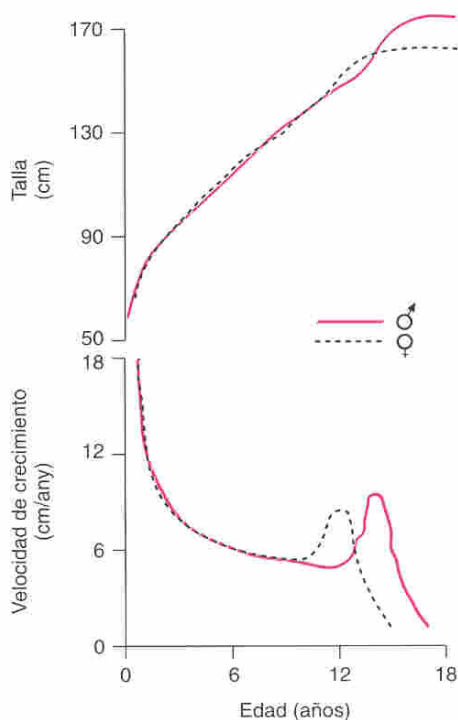
Los grandes cambios en las tendencias de los niveles de lípidos a lo largo de la vida en ambos sexos se asocian con los momentos de los grandes cambios de los niveles hormonales como la pubertad ⁴⁸ y la menopausia ⁵² sugiriendo la importancia del factor hormonal en la determinación del perfil lipídico propio de cada edad y sexo. En nuestro trabajo nos propusimos evaluar la relación de los cambios hormonales que se producen durante la pubertad con los cambios que sabemos comienzan a producirse es esta edad en los niveles de lípidos ⁴⁸.

Para ello analizamos a la población puberal en función de la edad (12, 13, 14 y 15 años) y del sexo. Un dato importante que observamos al analizar nuestra población por edad y sexo fue que las variables antropométricas presentan una tendencia diferente en niños que en niñas. En los niños se observa un incremento gradual y progresivo con la edad del peso y la talla durante el periodo puberal. Los niños experimentan un enorme aumento de peso entre los 12 y los 15 años, ganando 15 Kg de media. En cuanto a la talla vemos el aumento también es progresivo e importante durante la pubertad (1.54m a los 12 años vs 1.71m a los 15 años). Por el contrario, en las niñas el peso no experimenta modificaciones significativas con la edad. Si observamos que las niñas aumentan de talla entre los 12 y los 13 años, manteniéndose estable entre los 13 y los 15 años.

Nuestros datos se explican si observamos lo descrito por J Argemí en población española ¹¹⁶. En la figura 20 observamos que las curvas de crecimiento de niños y niñas son esencialmente similares, pero se diferencian en una relativa precocidad del brote

puberal en las niñas junto con una talla un poco inferior. En las niñas se produce un pico de la velocidad de crecimiento a los 11.5 años previo al periodo estudiado que en los niños no se produce hasta los 13.5 años, justo en el periodo estudiado. Nuestros datos también coinciden con lo descrito por Tanner para poblaciones puberales ¹¹⁷. Por lo tanto, que las niñas de nuestra población no aumenten significativamente de peso puede deberse a que a los 12 años ya han experimentado su pico de crecimiento. Se ha descrito que la menarquia tiene lugar aproximadamente un año después de que se produzca el pico de crecimiento ¹¹⁸, en nuestra población la edad media de la menarquia es a los 12 ± 0.91 años, según esto, nuestras niñas experimentarían su pico de crecimiento a los 11 años aproximadamente.

Figura 20. Talla y velocidad de crecimiento en niños y en niñas.



Tomada de: Pombo Arias M et al. El patrón de crecimiento humano. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid. Eds. Díaz de Santos. 1997; 201-213.

1. NIVELES DE LÍPIDOS EN LA POBLACIÓN PUBERAL.

Al comparar el perfil lipídico descrito para los niños de edad prepuberal de 6-8 años en el primer corte del Estudio 4P¹¹⁹ (tabla 29) con los observados en nuestra población puberal (tablas 2 y 3) nos llama la atención el descenso significativo que experimentan los niveles plasmáticos de C-HDL al comparar los niños prepuberales con los niños en el comienzo del período puberal (12 años) (61.8 vs 49.2 mg/dL en niños y 60.5 vs 48.2 mg/dL en niñas) desciende 12.45 mg/dL. Los niveles de CT, C-LDL y apo B no varían significativamente entre ambas poblaciones y los TG y la apo AI aumentan de forma significativa al comparar los niños prepuberales con los niños de 12 años. Por lo que el enorme aumento del IMC que experimentan los niños con la edad sólo está afectando a los niveles plasmáticos de C-HDL y TG.

Tabla 29. Variables antropométricas y lipídicas a los 6-8 años.

ESTUDIO 4P MADRID 1999 (6-8 años)		
	NIÑOS	NIÑAS
PESO (Kg)	25.9 ± 4.6	25.4 ± 4.6
TALLA (cm)	124.9 ± 6.1	124.0 ± 7.0
IMC (Kg/m²)	16.9 ± 2.3	16.5 ± 2.2
CT	179.8 ± 25.5	176.7 ± 29.5
C-LDL	104.8 ± 24.2	103.1 ± 25.2
Apo B	68.5 ± 14.6	69.4 ± 15.6
TG	65.5 ± 30.6	68.7 ± 28.6
C-HDL	61.8 ± 12.6	60.5 ± 12.9
Apo AI	136.3 ± 18.7	133.9 ± 20.6

Datos tomados de Garcés C et al. Med Clin 2002; 118: 767-70.

Si comparamos nuestro estudio con lo descrito por nuestro grupo en una población de la Comunidad de Madrid en el estudio NICAM realizado en 1993, observamos una evolución similar de los niveles de lípidos a lo largo de los períodos prepuberal y puberal⁴⁸.

Un dato muy característico que habíamos señalado en el análisis de los datos del primer corte del estudio es la elevadísima concentración de colesterol-HDL en los niños españoles de edad prepuberal ^{120 121} que, como demostramos aquí, disminuye al llegar a la edad puberal, consolidando la polémica sobre el valor predictivo del C-HDL elevado a la edad prepuberal. Sin embargo, actualmente sabemos que las lesiones arterioscleróticas comienzan a producirse en edades tempranas ² y que los niveles altos de colesterol en las primeras décadas de la vida pueden condicionar la aparición de las lesiones y la futura progresión de la arteriosclerosis.

La comparación de los niveles medios de lípidos entre nuestro estudio y lo publicado en la literatura es difícil ya que la mayoría de los estudios engloban niños de diferentes zonas españolas y en nuestro propio estudio hemos observado que los niveles de lípidos varían en función de la región geográfica ¹¹⁹. Por ejemplo, el estudio RICARDIN ¹²² realizado en el año 2000 o un metaanálisis de 21 estudios españoles ¹²³, efectuados en la década de los ochenta, en niños y adolescentes con un total de 19630 individuos, aportarían datos interesantes para la comparación pero en ambos estudios los niños analizados pertenecen a un conjunto de diferentes regiones españolas.

Si comparamos el perfil lipídico de nuestra población puberal de Madrid realizado en el 2004 con la población puberal del estudio NICAM ⁴⁸ realizado en 1993 observamos que los niveles plasmáticos de CT y de C-LDL son muy similares; 169.6 mg/dL en 1993 vs 163.4 mg/dL en 2004 para CT y 96.0 mg/dL en 1993 vs 98.7 mg/dL en 2004 para C-LDL. Sin embargo, los niveles plasmáticos de C-HDL descritos en el NICAM son más elevados que los de nuestra población; 60.9 mg/dL en 1993 vs 47.9 mg/dL en 2004. Este descenso de los niveles de C-HDL que parece que han experimentado los niños actualmente al compararlos con estudios anteriores podría deberse a modificaciones en el estilo de vida, como por ejemplo, al aumento del consumo de tabaco. Se ha observado en numerosos

estudios la influencia negativa del consumo de cigarrillos sobre el perfil lipídico, especialmente en las concentraciones de C-HDL ^{124 125}. Sin embargo, esa explicación parece poco probable ya que la prevalencia de fumadores en nuestra población es del 6%.

Por lo tanto, aunque hemos publicado que en la edad prepuberal (6-8 años) los niveles plasmáticos permanecen altos y estables al comparar estudios realizados por nuestro grupo en los años 1987, 1993 y 1999 ¹²¹, desgraciadamente vemos que los niveles plasmáticos de C-HDL en población puberal (12-15 años) no permanecen estables, observando un descenso de éstos entre el estudio del año 1993 y el del 2004.

Dentro del período puberal de la población de nuestro estudio vemos que los niveles de CT en las niñas de 12-15 años son superiores a los observados en los niños. Esto coincide con lo descrito en otros estudios tanto españoles ^{122 123 126} como internacionales ^{127 128}.

En nuestra población puberal los niveles de CT experimentan un descenso significativo entre los 12 y los 15 años en ambos sexos, aunque este descenso es mayor en los niños. Esta misma tendencia se describe en otros estudios nacionales ^{122 123} o internacionales ¹²⁸ como el estudio realizado por la American Health Foundation ¹²⁹ que incluye a 6585 niños.

El C-LDL, como en el caso del CT, es ligeramente más alto en niñas que en niños y experimenta una evolución a la baja paralela a las cifras de CT. Entre los 12 y los 15 años el descenso de C-LDL es más pronunciado en los niños. Este descenso de los niveles plasmáticos de C-LDL que tiene lugar en ambos sexos durante la pubertad también ha sido descrito por Berenson en el Bogalusa Heart Study ¹³⁰.

A los 12 años los niveles de C-HDL son similares en niños y niñas, a partir de esta edad, el C-HDL y la apo AI disminuyen de forma significativa únicamente en los niños, lo que apunta una influencia hormonal que más tarde discutiremos. En nuestro estudio vemos

como este descenso significativo en los niveles de C-HDL que experimentan sólo los niños coincide con lo descrito previamente en el estudio NICAM ⁴⁸.

En resumen, vemos que el descenso de CT y C-LDL que experimentan los niños durante la pubertad aunque ocurre en ambos sexos es más pronunciado en los niños. Además el descenso de C-HDL únicamente lo experimentan los niños. Por lo tanto, encontramos claras diferencias entre sexos en los cambios que se producen durante la adolescencia, apuntando a una posible influencia de las hormonas sexuales en el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas ⁴⁹.

2. NIVELES HORMONALES EN LA POBLACIÓN PUBERAL.

Observamos que durante la pubertad se produce un incremento de los niveles de DHEA-S en ambos sexos que coincide con lo descrito en la literatura ⁶³, este incremento es ligeramente superior en los niños. Los niveles de DHEA-S que observamos en nuestros niños (tabla 6) se encuentran dentro de los intervalos de referencia para grupos de edad similar a nuestra población tanto en niños (20-500) µg/dL como en niñas (20-535) µg/dL ¹³¹. Los niveles de DHEA-S todavía son muy inferiores a los valores descritos para adultos: (125-619) µg/dL en hombres y (45-380) µg/dL en mujeres de 18-30 años ¹³¹.

En nuestra población de niñas puberales se aprecia un aumento muy significativo de los niveles de estradiol entre los 12 y los 13 años, manteniéndose sin modificaciones significativas entre los 13 y los 15 años. Los niveles medios de estradiol observados en nuestra población de niñas de la Comunidad de Madrid (tabla 8) son superiores a los descritos en población puberal de niños y niñas de Zaragoza ¹³². A pesar de esto, podemos apreciar que los valores de estradiol en nuestras niñas son bajos respecto a las concentraciones de referencia para mujeres adultas en fase folicular (77-160) pg/ml ¹³². Barnett et al. describen diferencias en el perfil lipídico entre la fase folicular y la fase lútea

en población adulta ¹³³. Preocupados por la posible influencia de la fase del ciclo menstrual sobre los niveles plasmáticos de lípidos recogimos información sobre la fase del ciclo menstrual y determinamos el perfil lipídico en una población de 80 niñas españolas de edad similar a las de nuestro estudio, y comprobamos que no existen diferencias en el perfil lipídico entre la fase folicular y la fase lútea. Aunque obviamente existen diferencias hormonales entre las dos fases, el perfil lipídico en las niñas es similar en ambas fases. En el caso de los niños aunque los niveles de estradiol son muy inferiores a los descritos en niñas, también se produce un aumento significativo a los 13 años. Sin embargo, sus valores están lejos del intervalo normal de estradiol del adulto varón (17-196) pg/ml.

Los niveles medios de testosterona en nuestra población de niños de la Comunidad de Madrid (tabla 10) son inferiores a las observadas en otro estudio con población española ¹³², en cambio, los valores en las niñas son muy similares a los descritos en este mismo estudio.

Los niveles de SHBG descenden entre los 12 y los 15 años en los niños, este descenso se describe en numerosos estudios ¹³⁴, sin embargo, también se habla de un descenso menos pronunciado en las niñas, que no experimentan las niñas de nuestra población ¹³⁴.

Coincidiendo con lo descrito en otros trabajos observamos que en nuestros niños los niveles de FSH y LH se elevan en la pubertad ¹³⁵. En las niñas aunque los niveles de LH si aumentan en el periodo puberal, contrariamente a lo descrito en la literatura ¹³⁶ los niveles de FSH no se modifican. Aun así, los niveles de FSH y LH son superiores en el sexo femenino durante toda la pubertad, coincidiendo con el ligero retraso temporal en el incremento puberal de gonadotropinas de los varones respecto a las niñas descrito por Nelly et al ¹³⁷.

3. RELACIÓN DEL PERFIL HORMONAL CON LOS NIVELES DE LÍPIDOS.

El desarrollo puberal implica cambios importantes en las esferas antropométricas, hormonales, dietéticas y lipídicas que van a configurar, además de muchas otras cosas, los diferentes factores de riesgo cardiovascular en ambos sexos. En nuestro estudio nos propusimos como objetivo fundamental estudiar el papel de las hormonas en los grandes cambios que se producen en el perfil lipídico durante la adolescencia. En la literatura existen pocos estudios que examinen la influencia hormonal sobre los niveles de lípidos en la edad puberal^{51 90 98}, sin que hayamos encontrado ninguno que la estudie en población adolescente española.

Al tratar de interpretar nuestros resultados es importante considerar en que momento evolutivo se encuentran los niños de nuestro estudio. Los varones están en pleno cambio ponderal y hormonal, a lo largo del periodo estudiado (de los 12 a los 15 años) ganan 15 Kilos de peso. Las niñas ya han experimentado el pico de crecimiento y su peso prácticamente no se modifica.

Como hemos comentado anteriormente uno de los cambios más importantes en el perfil lipídico durante el desarrollo puberal es el descenso significativo de los niveles plasmáticos de C-HDL y apo AI que se observa en niños. En las niñas los niveles de C-HDL y apo AI no se modifican. Claramente estamos asistiendo a la instauración de una manera cronológica de un factor tan decisivo en relación con el riesgo cardiovascular como es la disminución de las concentraciones de C-HDL que va a ser característica a partir de este momento en el varón y que se ha relacionado con su mayor riesgo de sufrir cardiopatía isquémica una década antes que la mujer.

Por otro lado, los niveles plasmáticos de C-LDL descienden en ambos sexos aunque este descenso es mayor en los niños.

Al analizar la evolución de los niveles hormonales en nuestros niños puberales, observamos que los niveles plasmáticos de LH, FSH y testosterona aumentan entre los 12 y los 15 años. El aumento de los niveles de estas hormonas se produce de forma paralela al descenso de los niveles plasmáticos de C-LDL, C-HDL y apo AI que experimentan los niños. Efectivamente hemos observado una correlación negativa importante entre los niveles de testosterona y de C-HDL y apo AI en niños (tabla 11). En la literatura existen estudios que coinciden con nuestros resultados y relacionan el descenso de C-HDL que sufren los niños en la pubertad con el incremento de sus niveles de testosterona ^{49 51}. El Bogalusa Heart Study también encuentra una correlación negativa entre testosterona y C-HDL en niños blancos de 13 a 14 años ¹³⁸. En adultos, aunque estudios de intervención han encontrado una asociación inversa entre los niveles de testosterona y los niveles de C-HDL ^{41 45 69 89 94}, en estudios observacionales se relacionan niveles disminuidos de testosterona con niveles más bajos de C-HDL ⁴¹.

Además, los aspectos metabólicos son siempre el resultado de complejas interacciones y no podemos olvidar que el importante aumento de peso que experimentan los niños a lo largo del periodo puberal puede también condicionar una disminución de la concentración de C-HDL. Esta documentada la relación de las variables antropométricas con las variaciones de los niveles de lípidos ^{139 140}. Además, datos de nuestro grupo en niños prepuberales aportan indicios de que la relación de las variables antropométricas con el perfil lipídico puede estar modulada por el perfil hormonal ⁸⁰, de modo que las preguntas que nos planteamos entonces son las siguientes: ¿La evidente disminución del C-HDL en nuestros niños se debe a la testosterona o al aumento de masa corporal? o ¿puede la relación de las variables antropométricas con los niveles de lípidos estar mediada por el efecto que las hormonas ejercen sobre el metabolismo de los lípidos?.

Nos planteamos por ello averiguar si los cambios hormonales están relacionados con las modificaciones lipídicas y si esta relación se mantiene tras estudiar su efecto de forma independiente al efecto que ejercen las variables antropométricas sobre los lípidos.

Al tratar de valorar el efecto real de las hormonas sobre el perfil lipídico eliminando la influencia del IMC como variable confundente mediante un análisis de correlación tras ajustar por IMC, observamos que se mantiene la relación negativa y significativa de la testosterona y la apo AI, pero se pierde la asociación con el C-HDL (tabla 18). Se ha sugerido que el descenso asociado a la testosterona en los niveles de C-HDL podría explicarse a través de la disminución que la testosterona provoca en las concentraciones de apo AI y apo AII ⁹⁸. Uno de los hallazgos más importantes en lo referente a la relación entre el perfil hormonal y el perfil lipídico es la fuerte asociación que encontramos entre la testosterona y la apoAI en niños, de modo que la testosterona explica el 12% de la variabilidad de los niveles de apo AI. El mecanismo por el que los cambios en la testosterona conducen al descenso de apo AI y apo AII, y en consecuencia al descenso de C-HDL, no se conocen con exactitud. Una posible hipótesis sería que la testosterona provoca un descenso progresivo en la actividad de ABCA1 durante la pubertad, descendiendo las tasas de secreción de apo AI y apo AII ⁹⁸.

Encontramos una asociación negativa y significativa tanto de la LH como de la FSH con el C-HDL y la apo AI (tablas 15 y 17) que se mantienen tras el ajuste por IMC (tablas 18 y 19). Como cabría esperar encontramos unas asociaciones positivas muy fuertes entre la LH y la testosterona (.655; $p \leq 0.01$) y entre la FSH y la testosterona (.505; $p \leq 0.01$). Sabemos que la LH se une a receptores específicos de las células de Leydig y estimula la producción de testosterona. La FSH podría aumentar la secreción de testosterona, posiblemente regulando el número de receptores en la membrana plasmática de las células

de Leydig ¹⁴¹. Por lo tanto, la LH y la FSH tendrían una relación indirecta con los niveles de C-HDL a través del aumento de los niveles de testosterona.

Los TG explican una gran parte de la variabilidad del C-HDL ¹⁴², por ello realizamos un ajuste por TG y analizamos de nuevo la asociación de los niveles hormonales con las variables lipídicas. Tras este ajuste vuelve a aparecer la relación inversa de la testosterona con el C-HDL (tabla 20) y se mantienen las asociaciones negativas de la FSH y LH con el C-HDL. Se mantiene, así mismo, la asociación negativa de la apoAI con las gonadotropinas y la testosterona.

En definitiva, además de relacionarse de manera directa con las variables antropométricas, el C-HDL se relacionaría con la testosterona por su efecto indirecto sobre apo AI. Por lo tanto, la testosterona y las gonadotropinas por su asociación con la ella se relacionan con el descenso de C-HDL y apo AI que experimentan los niños en la pubertad, pudiendo contribuir a explicar la variación de dichos niveles en la edad puberal.

En hombres adultos existen numerosos estudios observacionales que relacionan la disminución de los niveles de testosterona ^{41 45} con un aumento de C-LDL. En estudios de intervención, aunque los efectos varían según la dosis de testosterona, la duración del tratamiento y la edad se ha descrito un ligero descenso de C-LDL ^{41 97}. No hemos encontrado, sin embargo, ningún mecanismo que nos explique esta relación.

Respecto a los niveles de apo B observamos que no sufren variaciones significativas durante la pubertad en ninguno de los dos sexos. En los niños no encontramos ninguna asociación entre el perfil hormonal y los niveles plasmáticos de apo B. En las niñas si observamos una correlación negativa significativa entre la apo B y la DHEA-S (tabla 7) que persiste al ajustar por IMC (tabla 19) pero que se pierde tras ajustar por TG (tabla 21), de modo que los niveles de apo B a esta edad parecen estar relacionados, fundamentalmente, con los niveles de triglicéridos.

En mujeres adultas los niveles plasmáticos de C-HDL se han asociado con los niveles de estradiol ^{44 85 86}. En la literatura se describe la existencia de una asociación positiva entre el estradiol y el C-HDL tanto en niñas de 6-18 años ⁹⁰ como en niños puberales de 10-15 años ⁵¹. En nuestra población puberal no observamos ninguna relación de los niveles de estradiol con los niveles de C-HDL en ninguno de los dos sexos. Como hemos comentado con anterioridad en las niñas, las concentraciones de estradiol son todavía bajas, y aunque experimentan un aumento significativo a lo largo del periodo puberal todavía no han alcanzado los niveles de estradiol que tendrán durante su vida adulta. Quizás, estas concentraciones de estradiol son todavía insuficientes para modificar las concentraciones de C-HDL en las niñas, que no experimentan modificaciones significativas entre los 12 y los 15 años de esta variable.

Sin embargo, al analizar las correlaciones del estradiol con el perfil lipídico en las niñas, después de ajustar por IMC, si hemos encontrado una correlación negativa y significativa del estradiol con el CT y con el C-LDL (tabla 19) que se mantienen tras realizar un ajuste por TG (tabla 21). El estradiol explica el 2.4% de la variabilidad de los niveles de C-LDL en las niñas. Por lo tanto, una parte del descenso de C-LDL que tiene lugar en las niñas puberales, podría explicarse por el aumento que el estradiol provoca en la actividad de los receptores LDL hepáticos y la consiguiente disminución de los niveles plasmáticos de C-LDL ¹⁴³.

A pesar de que los niveles de estradiol son bajos, durante la pubertad también se produce un incremento significativo en los niños. En los niños vemos que este aumento de estradiol es paralelo al descenso de C-LDL y que existe una asociación negativa (tablas 18 y 20) entre ambas variables, aunque no alcance la significación estadística. Esto coincide con lo encontrado por Morrison en una población de 546 niños puberales de 10 a 15 años, donde describe la misma asociación significativa entre el incremento de estradiol y el

descenso de C-LDL ⁵¹. Como ya hemos comentado, el estradiol disminuye los niveles plasmáticos de C-LDL aumentando la actividad de los receptores LDL hepáticos ¹⁴³.

La variación de los niveles plasmáticos de C-LDL observada en los niños tiene una relación débil con la testosterona y el estradiol, por lo que parece que las variables antropométricas podrían ser las responsables del descenso tan enorme de los niveles de C-LDL que experimentan los niños entre los 12 y los 15 años.

No hemos encontrado relación de la dieta con el perfil lipídico, en la literatura existen numerosos estudios que analizan esta relación, pero ninguno la encuentra en población infantil ¹⁴⁴.

Los niveles de insulina no varían significativamente entre los 12 y los 15 años, en ninguno de los dos sexos. Hemos realizado análisis de correlación de la insulina con las variables lipídicas y no encontramos ninguna asociación significativa en nuestra población. Por lo tanto, no parece que se pueda atribuir un papel importante a esta hormona en las variaciones de los niveles de lípidos durante la pubertad.

Los niveles plasmáticos de TG no experimentan variaciones significativas durante la pubertad ni en niños ni en niñas. Sorprendentemente, no encontramos ninguna asociación del estradiol con los TG ni en niños ni en niñas que si están descritas para adultos, tanto en hombres ⁴⁵ como en mujeres ⁸⁵.

Algunos artículos sugieren que la SHBG podría ser una proteína central en la regulación del perfil lipídico ⁴⁵. En nuestra población puberal encontramos una asociación negativa entre la SHBG y los TG en ambos sexos que coincide con estudios previos para población adulta, tanto en hombres ^{42 45 66} como en mujeres ¹⁰¹. Sin embargo, si eliminamos la influencia del IMC la asociación de la SHBG sólo persiste en las niñas. Además sabemos que únicamente en las niñas la SHBG explica el 5% de la variabilidad de los niveles de TG.

En nuestra población observamos una asociación positiva entre la SHBG y el C-HDL en ambos sexos similar a la descrita en la literatura (tabla 13)^{42 45 101} que se pierde al realizar un ajuste por IMC (tablas 18 y 19) y persiste tras ajustar por TG (tabla 20 y 21).

Únicamente en los niños, entre los 12 y los 15 años, los niveles de SHBG y los niveles de Apo AI disminuyen de forma paralela. Hemos encontrado una asociación positiva y significativa entre ambas variables (tabla 13) que persiste tras ajustar por IMC (tabla 18) y por TG (tabla 20).

En la literatura de forma muy consistente se ha encontrado una relación entre bajos niveles de SHBG con un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico¹⁰², es decir, con un perfil metabólico alterado, especialmente en mujeres premenopáusicas¹⁰³. Por esto, y dada la asociación negativa encontrada entre la SHBG y los niveles plasmáticos de TG y positiva con los niveles de C-HDL y apo AI nos pareció interesante estudiar la prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población, para ello, utilizamos los criterios descritos por Lambert¹¹⁵ y definimos síndrome metabólico en nuestra población adolescente.

Nuestros niños tienen una edad media de 13.6 y las niñas de 13.7 años. La prevalencia de síndrome metabólico en nuestro estudio es de 9.9 % en los niños y 9.1% en las niñas. En nuestra población la prevalencia de síndrome metabólico es menor que en población canadiense de la misma edad: 11.9% en niños y 11.8% en niñas. También apreciamos que los niveles de SHBG son significativamente más bajos en los niños y niñas con síndrome metabólico. Estudios recientes muestran que la prevalencia de síndrome metabólico está aumentando de forma dramática en niños y adolescentes, paralelamente al aumento de obesidad y diabetes tipo 2¹⁴⁵ por lo tiene mucha importancia haber encontrado un buen marcador de síndrome metabólico en nuestra población puberal.

CONCLUSIONES

1. Los niveles plasmáticos de C-HDL son significativamente más bajos en los niños de edad puberal de la Comunidad de Madrid respecto a los observados en los niños de edad prepuberal de ambos sexos. A lo largo del período puberal los niveles de C-HDL y apo AI descienden significativamente en los niños pero no en las niñas.
2. Los niveles plasmáticos de C-LDL al comienzo del período puberal (12 años) son similares a los descritos en niños prepuberales. A lo largo de la pubertad descienden significativamente en ambos sexos, aunque el descenso es más acusado en los niños.
3. Los niños entre los 12 y los 15 años experimentan un aumento significativo de los niveles de LH, FSH, estradiol y testosterona y un descenso de SHBG. Las niñas experimentan un aumento significativo de los niveles de estradiol y de LH pero, los niveles de FSH, testosterona y SHBG no se modifican significativamente.
4. En niños puberales los niveles de C-HDL se relacionan de forma importante con las variables antropométricas y más débilmente con los niveles de testosterona. Sin embargo, los niveles de testosterona justifican un importante porcentaje de la variabilidad de los niveles de apo AI.
5. A esta edad no hemos encontrado relación entre los niveles de estradiol y el C-HDL y los TG descrito en mujeres adultas. A pesar de los bajos niveles de estradiol observado en nuestras niñas encontramos una asociación débil del aumento de estradiol con el descenso de los niveles plasmáticos de C-LDL.
6. Hemos encontrado una asociación entre el aumento de los niveles de testosterona y el descenso de los niveles plasmáticos de C-LDL en los niños.

7. Los niveles plasmáticos de SHBG se asocian positivamente con el C-HDL y la apo AI y negativamente con los niveles de TG siendo un buen marcador de síndrome metabólico en nuestra población puberal.

ANEXOS

ANEXO 1

Estimados padres:

Convencidos de que la salud de vuestros hijos constituye la principal preocupación como padres, queremos llamar vuestra atención sobre los altos niveles de colesterol de los niños en edad escolar. Debido a ésto, la Fundación Jiménez Díaz, procederá a la realización de una análisis para conocer cuáles son dichos niveles en la población infantil. Dicho estudio se llevará a cabo durante el curso 2003/2004..

Los análisis se realizarán a primera hora de la mañana, tras 12 horas de ayuno, con material estéril desechable, modelo Vacutainer.

Entre los datos que se obtengan además del colesterol, se facilitarán datos analíticos de interés para valorar el estado nutricional de vuestros hijos.

El día de la extracción se les realizará también un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos con el fin de determinar el estado nutricional del niño, ya que la dieta juega un papel importante en los niveles de colesterol, y está muy relacionada con las enfermedades cardiovasculares. Saber como se alimenta un niño puede ser importante para el futuro de su salud.

Por supuesto, todos los datos analíticos obtenidos serán remitidos a cada familia, con el fin de dar a conocer los resultados y en el caso de existir alguna alteración indicar los pasos a seguir. También se enviará un informe sobre la alimentación que está realizando en el momento actual vuestro hijo/a, todo ello a partir de los datos que nos aporten en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, que al ser un proceso más complejo tardaremos algún tiempo más en enviaros los resultados.

Para cualquier consulta, podéis llamar al teléfono 91 543-28-80 de la Unidad de Lípidos de la Fundación Jiménez Díaz.

Agradeciendo vuestra colaboración, recibid un atento saludo.

Fdo: Prof. Manuel de Oya

ANEXO 2

AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE LA ANALÍTICA

Nombre del niño/a.....

Edad del niño/a.....Fecha de nacimiento.....

Peso al nacer.....Talla al nacer.....

Colegio.....

Localidad.....

Nombre del padre, madre o responsable.....

¿El niño come en el comedor escolar? Sí ☐ No ☐

¿Tiene el niño/a en la familia antecedentes de cardiopatía isquémica (infarto, angina), o colesterol elevado?

☐ No ☐ Sí (Especificar).....

Teléfono de contacto.....

Autorizo a que se le realice el análisis a mi hijo/a:

(Firma del padre, madre o responsable legal)

ANEXO 3

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS (CFCA)

ANEXO 4

ESTUDIO DE LÍPIDOS EN LA POBLACIÓN INFANTIL

Resultados de los análisis bioquímicos

Nombre:

Número:

Fecha de extracción:

Colegio:

DETERMINACIONES EN PLASMA

Glucosa:

Colesterol total:

Triglicéridos totales:

Colesterol-HDL:

Colesterol-LDL:

Apolipoproteína A-I:

Apolipoproteína B:

Observaciones:

Servicio de Bioquímica-Investigación

Hospital Ramón y Cajal

ANEXO 5

Estimados padres:

Para cualquier consulta sobre los análisis que se os entregan podeis llamar al teléfono 91 543 28 80 de la Unidad de Lípidos de la Fundación Jiménez Díaz, los martes y jueves de 17 a 19 horas.

Los valores normales de los parámetros indicados son los siguientes:

Glucosa	por debajo de 100mg/dl
Colesterol Total	por debajo de 200 mg/dl
Triglicéridos	por debajo de 150 mg/dl
Colesterol HDL	por encima de 35 mg/dl
Colesterol LDL	por debajo de 130 mg/dl
Apolipoproteína AI	por encima de 95 mg/dl
Apolipoproteína B	por debajo de 165 mg/dl

Gracias por vuestra colaboración. Atentamente.

Fdo: Prof. Manuel de Oya

Unidad de Lípidos

Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid

ANEXO 6

Estimados padres:

No ha sido posible realizar la extracción de sangre a vuestro hijo/a por alguno de los siguientes motivos:

- ☐ No haber encontrado la vena.
- ☐ No querer pincharse.
- ☐ Haberse mareado.
- ☐ Haber desayunado.
- ☐ Otros (especificar).....

En cualquier caso os agradecemos vuestra colaboración, y estamos a vuestra disposición para cualquier consulta que queráis realizar en el teléfono 91 550 48 92.

Fdo: Dr. Manuel de Oya

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
- ² Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103:2705-2710.
- ³ Grundy SM, Pasternak R, Greenland P et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1348-59.
- ⁴ Elford J, Whincup P, Shaper AG. Early life experience and adult cardiovascular disease- longitudinal and case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 833-844.
- ⁵ Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 1999; 31: 3-6.
- ⁶ Barker DJ. Coronary heart disease: a disorder of growth. *Horm Res* 2003; 59: 35-41.
- ⁷ Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 588-595.
- ⁸ Byrne CD, Phillips DI. Fetal origins of adult disease: epidemiology and mechanisms. *J Clin Pathol* 2000; 53: 822-8.
- ⁹ Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for atherosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 91-95.

¹⁰ Forsdahl A. Living conditions in childhood and subsequent development of risk factors for atherosclerotic heart disease. The cardiovascular survey in Finnmark 1974-1975. *J.Epidemiol. Community Health* 1978; 32: 34-37.

¹¹ Berenson GS, Srinivasan SR, Hunter S et al. Risk Factors in Early Life as Predictors of Adult Heart Disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1989; 298: 141-151.

¹² Myers L, Coughlin SS, Webber LS et al. Prediction of Adult Cardiovascular Multifactorial Risk Status from Childhood Risk Factor Levels. The Bogalusa Study. *Am J Epidemiol* 1995; 145: 918-924.

¹³ Newman WP, Wattigney W, Berenson GS. Autopsy studies in U.S. children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerotic lesions. *Ann NY Acad Sci* 1991; 623: 16-25.

¹⁴ Berenson GS, Wattigney WA, Trancy RE et al. Atherosclerosis of the Aorta and Coronary Arteries and Cardiovascular Risk Factors in Person Aged 6 to 30 Years and Studied at Necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 851-858.

¹⁵ Lauer R, Lee J, Clarke W. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels. The Muscatine Study. *Pediatrics* 1988; 82: 309-318.

¹⁶ Stuhldreher W, Orchard T, Donahue R et al. Cholesterol screening in childhood: sixteen-year Beaver Country Lipid Study experience. *J Pediatr* 1991; 119:551-556.

- ¹⁷ Sánchez-Bayle M, González-Requejo A, Ruiz C et al. Serum lipids and apolipoproteins in Spanish Children and adolescents: a 5-year follow-up. *Acta Paediatr* 1996; 85: 292-294.
- ¹⁸ Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J et al. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predictin adult dislipidemia and other cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2006; 118: 201-6.
- ¹⁹ Whincup PH, Cook DG, Adshead F et al. Cardiovascular risk factors in British children from towns with widely differing adult cardiovascular mortality. *BMJ* 1996; 313: 79-84.
- ²⁰ Keys A. Coronary heart disease in Seven Countries. *Circulation* 1970; 41: 1-211.
- ²¹ Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?. Findings in 356.222 primary screens of the Multiple Risk factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
- ²² Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ et al. The Framingham offspring study. Design and preliminary data. *Prev Med* 1975; 4: 518.
- ²³ Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framinham Study. *Ann. Intern Med* 1971; 74: 1-12.

²⁴ Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease. Four Prospective American Studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.

²⁵ The Lipid Research Clinics Program epidemiology Committee: Plasma Lipid Distribution in Selected North American Populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1979; 60: 427-439.

²⁶ Gordon DJ, Ekelund LG, Karon JM et al. Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: The Lipid Research Clinics Mortality Follow-Up Study. *Circulation* 1986; 74: 252-261.

²⁷ Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.

²⁸ The Lipid Research Clinics Program: The Coronary Primary Prevention Trial: Design and implementation. *J Chronic Dis* 1979; 32: 609-631.

²⁹ The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results:I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.

³⁰ Gordon DJ, Knole J, Probstfield JL et al (for the Lipid Research Clinics Program): High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic

men: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986; 74: 1217-1225.

³¹ The Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Statistical design considerations in the NHLBI Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Chronic Dis* 1977; 30: 261-275.

³² Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factors changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465-1477.

³³ Spurlock BO, Chandler AB et al. Adherents platelets and surface microthrombi of the human aorta and left coronary artery: a scanning electron microscopy feasibility study. *Scann Mic* 1987; 1: 1359-65.

³⁴ Pritchard KA Jr, Tota RR, Lin JH et al. Native low density lipoprotein. Endothelial cell recruitment of mononuclear cells. *Arteriosclerosis and Thombosis* 1991; 11: 1175-81.

³⁵ Davies MJ, Woolf N, Rowles PM et al. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 1988; 60: 459-64.

³⁶ Levy D, Wilson P, Keaven M. Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990; 119: 712-7.

³⁷ Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89-92.

³⁸ Marrugat J, Sala J, Masia R et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *JAMA* 1998; 280: 1405-9.

³⁹ De Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL et al. Nuevos datos sobre prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 801-9.

⁴⁰ Villar F, Banegas JM, Mata J, Rodríguez Artalejo F. Mortalidad y morbilidad cardiovascular (cap 1). Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. (SEA). Fundación Astrazeneca. Madrid 2003; 17-35.

⁴¹ Wu FCW and Von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 183-217.

⁴² Gyllenberg J, Rasmussen SL, Borch-Johnsen K et al. Cardiovascular risk factors in men: The role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Metabolism* 2001; 50: 882-8.

⁴³ Rexrode KM, Manson JE, Lee IM et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 1688-93.

- ⁴⁴ Gorbach SL, Schaefer EJ, Woods M et al. Plasma lipoprotein cholesterol and endogenous sex hormones in healthy young women. *Metabolism* 1989; 38: 1077-81.
- ⁴⁵ Bataille V, Perret B, Evans A et al. Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. *Atherosclerosis* 2005; 179: 369-73.
- ⁴⁶ Schüller A, Da Vila E, Jelavic D et al. Estudio de los lípidos plasmáticos en un amplio grupo de población supuesta normal de la región Centro de España. *Rev Clin Esp* 1976; 142: 115-30.
- ⁴⁷ Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA* 2005; 294: 1773-81.
- ⁴⁸ López D, Gil A, Porres A et al. Perfil lipoproteico en niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 366-70.
- ⁴⁹ Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL et al. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 157-70.
- ⁵⁰ Kirkland RT, Keenan BS, Probstfield JL et al. Decrease in Plasma High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels at Puberty in Boys With Delayed Adolescence. Correlation with plasma testosterone levels. *JAMA* 1987; 257: 502-07.

- ⁵¹ Morrison JA, Barton BA, Biro FM et al. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids : longitudinal studies in a biracial cohort. *J Pediatr* 2003; 142: 637-42.
- ⁵² Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 730-35.
- ⁵³ Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Mata P et al. Gene-diet interaction in determining plasma lipid response to dietary intervention. *Atherosclerosis* 1995; 118: S11-S27.
- ⁵⁴ Garcés C, Benavente M, Cano B et al. Influence of dehydroepiandrosterone-sulfate on the apoE genetic determinants of plasma lipid levels in children. *J Clin Endocrinol & Metab* 2003; 88: 3997-4000.
- ⁵⁵ Bergadá C. Ontogénesis del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. (cap 8). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Ed. Pombo Arias M. Eds. Díaz de Santos. Madrid 1997; 165-72.
- ⁵⁶ Forest MG, De Peretti E, Bertand J. Hypothalamic pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty. *Clin Endocrinol* 1976; 5; 551-69.
- ⁵⁷ Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormone: structure and function. *Ann Rev Biochem* 1981; 50: 465.

⁵⁸ Sherman BM, Korenman SSC. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55: 699-706.

⁵⁹ Liu JH, Yen SSC. Induction of midcycle gonadotropin surge by ovarian steroids in women: a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 797-802.

⁶⁰ Abraham G. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:340.

⁶¹ Abraham G, Chakmakjian Z. Plasma steroids in hirsutism. *Obstet Gynecol* 1974; 44:171.

⁶² Cano B, de Oya M, Granizo JJ et al. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) distribution in Spanish prepuberal children. Relationship with fasting plasma insulin concentrations and insulin resistance. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 163-167.

⁶³ Vermuelen A. Adrenal androgens and aging. IN Genazzani A et al. *Adrenal Androgens*. Raven Press, New York. p 561.1978.

⁶⁴ Abbassi A, Duthie EH Jr, Sheldahl I, et al. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, body composition, and physical fitness in independent community-dwelling older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 263-73.

- ⁶⁵ Haffner SM, Newcomb PA, Marcus PM, et al. Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) to cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 925-34.
- ⁶⁶ Tchernof A, Labrie F, Bélanger A, et al. Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis* 1997; 133: 235-44.
- ⁶⁷ Haffner SM, Laakso M, Miettinen H, et al. Low levels of sex-hormone-binding globulin and testosterone are associated with smaller, denser low density lipoprotein in normoglycemic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3697-701.
- ⁶⁸ Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1992; 117: 807-11.
- ⁶⁹ Haffner SM, Mykkänen L, Valdez RA & Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1610-15.
- ⁷⁰ Nafziger AN, Jenkins PI, Bowlin SJ, et al. Dehydroepiandrosterone, lipids and apoproteins: associations in a free living population. *Circulation* 1990; 82: 469.
- ⁷¹ Sonka J, Fassati M, Fassati P, et al. Serum lipids and dehydroepiandrosterone secretion in normal subjects. *J Lip Res* 1968; 9: 769-72.

⁷² Lopez SA, Wingo C, Herbert JA, et al. Total serum chlesterol and urinary dehydroepiandrosterone in humans. *Arteriosclerosis* 1970; 24: 471-81.

⁷³ Aldercreutz H, Kerstell J, Schaumann KO, et al. Plasma lipids and steroid hormones in patients with hypercholesterolaemia or hyperlipaemia during dehydroepiandrosterone sulfate administration. *Eur J Clin Invest* 1972; 2: 91-5.

⁷⁴ Nagata C, Takatsuka N, Kabuto M, et al. Association of dehydroepiandrosterone sulfate with serum HDL-cholesterol concentrations in post-menopausal Japanese women. *Maturitas* 1998; 31: 21-7.

⁷⁵ Noyan V, Yucel A, Sagsoz N. The association of androgenic sex steroids with serum lipid levels postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 487-90.

⁷⁶ La Croix AZ, Yano K & Reed DM. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* 1992; 86: 1529-35.

⁷⁷ Hautanen A, Manttari M, Manninen V, et al. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. *Atherosclerosis* 1994; 105: 191-200.

⁷⁸ Johannes CB, Stellato RK, Feldman HA, et al. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: Longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 95-103.

⁷⁹ Arquitt AB, Stoecker BJ, Hermann JS, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate, cholesterol, hemoglobin, and anthropometric measures related to growth in male adolescents. *J Am Diet Assoc* 1991; 91: 575-79.

⁸⁰ Garcés C, Cano B, Lasunción MA et al. Plasma Dehydroepiandrosterone sulfate and HDL-cholesterol levels in prepuberal overweight children. *Obes Res* 2006 (en revisión).

⁸¹ Cañez MS, Lee KJ, Olive DL. Progestogens and estrogens. *Infertil Reproduct Med Clin North Amer* 1992; 59-78.

⁸² Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrin Rev* 1988; 9: 295-318.

⁸³ Faiman C, Winter SD, Reyes FI. Patterns of gonadotrophins and gonadal steroids throughout life. *Clin Obstet Gynecol* 1976 ; 3: 467-483.

⁸⁴ Hammond GF. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endocrin Rev* 1990; 11: 65-79.

⁸⁵ Lamon-Fava S, Barnett JB, Woods MN et al. Differences in serum sex hormone and plasma lipid level in Caucasian and African-American premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4516-20.

⁸⁶ Barrett-Connor E, Wingard DL, Criqui MH. Postmenopausal Estrogen Use and Heart Disease Risk Factors in the 1980s. *JAMA* 1989; 261: 2095-2100.

⁸⁷ Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.

⁸⁸ Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E et al. Lipid Changes on hormone therapy and coronary disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Am Heart J 2003; 146: 870-5.

⁸⁹ Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D et al. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. Atherosclerosis 2003; 166: 95-102.

⁹⁰ Srinivasan SR, Sundaram GS, Williamson GD et al. Serum lipoproteins and endogenous sex hormones in early life: observations in children with different lipoprotein profiles. Metabolism 1985; 34: 861-7.

⁹¹ Dorfman RI, Shipley RA. Androgens. John Wiley and Sons, Inc., New York, 1956; 116-28.

⁹² Sizonenko PC. Normal sexual maturation. Pediatrician 1987; 14: 191-201.

⁹³ Reiter EO, Grumbach MM. Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty. Annu Rev Physiol 1982; 44: 595-613.

⁹⁴ Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13 year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 609-17.

⁹⁵ Simon D, Charles MA, Nahoul K et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 682-5.

⁹⁶ Hak AE, Witteman JC, de Jong FH et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3632-9.

⁹⁷ Jones RD, Nettleship JE, Kapoor D et al. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 141-54.

⁹⁸ Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM et al. Serum testosterone associates with coger high-density lipoprotein cholesterol in black and white males, 10 to 15 years of age, through lowered apolipoprotein AI and AII concentrations. *Metabolism* 2002; 51: 432-37.

⁹⁹ Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocrin Rev* 1990; 11: 80- 91.

- ¹⁰⁰ Dionyssiou-Asteriou A, Zachari A. Serum sex hormone binding globulin in prepubertal girls and adult women. *Clin Physiol Biochem* 1992; 9: 127-31.
- ¹⁰¹ Tchernof A, Toth MJ, Poehlman ET. Sex hormone binding globulin levels in middle-aged premenopausal women. Associations with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes Care* 1999; 22: 1875-81.
- ¹⁰² Heald AH, Anderson SG, Ivison F et al. Low sex hormone binding globulin is a potential marker for the metabolic syndrome in different ethnic groups. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 522-528.
- ¹⁰³ Hajamor S, Despres JP, Couillard C et al. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of metabolic syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 724-30.
- ¹⁰⁴ Rodríguez-Artalejo F, Garcés C, Gil A et al. Four Provinces study: objectives and design. *Rev Esp Card* 1999; 52: 319-326.
- ¹⁰⁵ Allain C, Poons L, Chang C et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-475.
- ¹⁰⁶ Assmann G, Shrlower H, Schmitz G et al. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with fosfotungstic acid/MgCl₂. *Clin Chem* 1983; 29: 2026-2030.

- ¹⁰⁷ Burstein M, Scholnick H, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 1970; 11: 583-595.
- ¹⁰⁸ Buccolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973; 19: 476-482.
- ¹⁰⁹ Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- ¹¹⁰ Marcovina S, Alberts J, Henserson O et al. International Federation of Clinical Chemistry Standardization Project for measurement of apolipoproteins AI and B. III. Comparability of apolipoproteins AI values by use of international reference material. *Clin Chem* 1993; 39: 773-781.
- ¹¹¹ Slein MW, Cori GT, Cori CF. A comparative study of hexohinase from yeast and animal tissues. *J Biol Chem* 1950;186: 763-780.
- ¹¹³ Moreiras-Varela O, Carvajal A, Cabrera L. Tablas de composición de alimentos. Ediciones Pirámide. Madrid. 1999.
- ¹¹⁴ Mataix J, Mañas M, Llopis J et al. Tabla de composición de alimentos españoles. Editorial Universidad de Granada, Campus Universitario de Cartuja, 1998.

- ¹¹⁵ Lambert M, Paradis G. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 833-41.
- ¹¹⁶ Argemí J. El patrón de crecimiento humano. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo Arias M. Madrid. Eds. Díaz de Santos. 1997; 201-213.
- ¹¹⁷ Tanner JM, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107: 317.
- ¹¹⁸ Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertad change in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291.
- ¹¹⁹ Garcés C, Lasunción MA, Ortega H et al. Factores metabólicos en la población escolar asociados a mortalidad cardiovascular en los adultos. Estudio Cuatro Provincias. *Med Clin* 2002; 118: 767-70.
- ¹²⁰ Garcés C, Lasunción MA, Ortega H et al. Factores metabólicos en población escolar asociados a la mortalidad cardiovascular en los adultos. Estudio Cuatro Provincias. *Med Clin* 2002; 118: 767-70.
- ¹²¹ Garcés C, Gil A, De Oya M et al. Consistently High Plasma High-Density Lipoprotein-Cholesterol levels in children in Spain, a country with low cardiovascular mortality. *Metabolism* 2004; 53: 1045-1047.

¹²² Brotons C, Sánchez R, Muñoz J et al. Patrón de la distribución de colesterol total y C-HDL en niños y adolescentes españoles: estudio RICARDIN. *Med Clin* 2000; 115: 644-49.

¹²³ Plaza I y grupo de expertos de las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 567-85.

¹²⁴ Hughes K, Leong WP, Sothy BP et al. Relationship between cigarette smoking, blood pressure and serum lipids in the Singapore general population. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 637-43.

¹²⁵ Chambless LL, Döring A, Filipiak B et al. Determinant of LDL-Cholesterol and the HDL-Cholesterol /Total-Cholesterol ratio. Results of the Lübeck Blood Pressure Study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 578-85.

¹²⁶ Martínez V, Lozano A, Salcedo F et al. Evolución de las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas en los escolares entre los años 1992 y 1996: estudio de Cuenca. *Med Clin* 1999; 113: 736-40.

¹²⁷ Hickman T, Briefel R, Carroll M et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Preventive Medicine* 1998; 27: 879-90.

¹²⁸ Boulton TJC, Magarey AM, Cockington RA. Serum lipids and apolipoproteins from 1 to 15 years: changes with age and puberty, and relationships with diet, parental cholesterol and family history of ischaemic heart disease. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1113-8.

¹²⁹ Resnicow K et al. Plasma cholesterol levels of 6585 niños in the United States: Results of the know your body screening in five states. *Pediatric* 1989; 84: 969-76.

¹³⁰ Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA et al. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 884-99.

¹³¹ Fisher DA, Carlton E. Endocrine testing. Chapter 196. *Endocrinology*. Degroot LJ. Elsevier .5ªEd Philadelphia 2006: 3605-33.

¹³² Cortés A, Fernández A, Mayayo E et al. valores de referencia de FSH, LH, testosterona total, testosterona libre, 17-β-estradiol y SHBG en niños sanos zaragozanos. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 159-66.

¹³³ Barnett JB, Woods MN, Lamon-Fava S et al. Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 776-82.

¹³⁴ Elmlinger MW, Kuhnel W, Wormstall H et al. Referente intervals for testosterone, androstenedione and SHBG levels in healthy females and males from birth until old age. Clin Lab 2005; 51: 625-32.

¹³⁵ Garibaldi LR, Picco P, Magier S et al. Serum luteinizing hormone concentrations, as measured by a sensitive immunoradiometric assay, in children with normal, precocious or delayed pubertal development. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 888-98.

¹³⁶ Kasa-Vubu JZ, Padmanabhan V, Kletter GB et al. Serum bioactive luteinizing and follicle-stimulating hormone concentrations in girls increase during puberty. Pediatr Res 1993; 34: 829-33.

¹³⁷ Neely EK, Hintz RL, Wilson DM et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. J Pediatr 1995; 127: 40-46.

¹³⁸ Srinivasan SR, Freedman DS, Sundaram GS et al. Racial (black-white) comparisons of the relationship of sex hormones to serum lipoproteins during male adolescence: The Bogalusa Heart Study. Circulation 1986; 74: 1226-34.

¹³⁹ Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N et al. Obesity and lipid profiles in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15: 1011-6.

- ¹⁴⁰ Garcés C, Gutierrez-Guisado J, Benavente M et al. Obesity in spanish schoolchildren: relationship with lipid profile and insulin resistance. *Obes Res* 2005; 13: 959-63.
- ¹⁴¹ Odell WD, Swerdloff RS, Hacobs JS et al. FSH induction of sensitivity to LH: one cause of sexual maturation in the male rat. *Endocrinology* 1973; 92: 160-65.
- ¹⁴² Hansel B, Kontush A, Giral P. One third of the variability in HDL-cholesterol level in a large dyslipidaemic population is predicted by age, sex and triglyceridaemia: The Paris La Pitie Study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1149-60.
- ¹⁴³ Owen AJ, Roach PD, Abbey M. Regulation of low-density lipoprotein receptor activity by estrogens and phytoestrogens in a HepG2 cell model. *Ann Nutr Metab* 2004; 48: 269-75.
- ¹⁴⁴ Couch SC, Cross AT, Kida K et al. Rapid westernization of children's blood cholesterol in 3 countries: evidence for nutrient-gene interactions?. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1266-74.
- ¹⁴⁵ Cook S, Weitzman M, Auinger P et al. Prevalence of a metabolic síndrome phenotype in adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-27.